

RESULT LIST

0 results found in the Worldwide database for:

jp217071 as the publication, application, priority or NPL reference number

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平2-17071

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)1月22日

A 61 L 15/44

6779-4C A 61 L 15/03

7603-4C A 61 F 5/43

※

審査請求 未請求 請求項の数 104 (全38頁)

⑮ 発明の名称 感染抵抗性組成物、医療機器及び表面並びに感染抵抗性組成物、医療機器及び表面の調整、使用方法

⑯ 特 願 平1-33513

⑰ 出 願 平1(1989)2月13日

優先権主張 ⑱ 1988年10月14日 ⑲ 米国(US) ⑳ 258,189

⑳ 発 明 者 チャールズ エル フ アメリカ合衆国 10023 ニューヨーク州 ニューヨーク
オックス ジュニア ウェスト エンド アヴェニュー-290 #4 C
㉑ 出 願 人 ザ トラスチーズ アメリカ合衆国 10032 ニューヨーク州 ニューヨーク
オブ コロンビア ユ ウェスト 168番 ストリート 630
ニバーシティー イン
ザ シティー オブ
ニューヨーク

㉒ 代 理 人 弁理士 三澤 正義
最終頁に続く

明細書の序言

全文訂正明細書

1. 発明の名称

感染抵抗性組成物、医療機器及び
表面並びに感染抵抗性組成物、
医療機器及び表面の調整、使用方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 生医学的ポリウレタンと、生医学的シリコンと生体で分解可能なポリマーとこれらの混合物とから成る群から選択されるマトリックス形成用重合材料を最低1種類の溶媒に分散することによって塗料ビヒクルを製造し、最低1種類の抗菌剤をその塗料ビヒクルに併入して塗料組成物を形成し、表面に塗料組成物を塗布し、塗料を乾かす段階から成る感染抵抗面の製法。
- (2) マトリックス形成用重合材料が生医学的ポリウレタンである請求項1に記載の方法。
- (3) マトリックス形成用重合材料が生医学的シリコンと生体内で分解可能なポリマーとの混合物である請求項1に記載の方法。
- (4) 生体内で分解可能なポリマーがポリ乳酸で

ある請求項3に記載の方法。

(5) マトリックス形成用重合材料が生医学的シリコンと生医学的ポリウレタンとの混合物である請求項1に記載の方法。

(6) 溶媒が酢酸、メチルアセテート、ジメチルアセタミド、エチルアセテート、ヘキサン、テトラヒドロフラン、アルコール、水、N-エチル-2-ピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項1に記載の方法。

(7) 抗菌剤が銀とその塩、ピグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、例えばトブラマイシン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシド、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、例えばオキシリニン酸、ノルフロキサシン、ナリジキシン酸、ペフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、例えばオキサリリン及びピプラシルのようなペニシリン類、ノノ

キシノール 9, フシジン酸、セファロスポリン及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

(8) 上記銀塩が酢酸銀、安息香酸銀、炭酸銀、灰素酸銀、沃化銀、乳酸銀、ラウリン酸銀、硝酸銀、酸化銀、パルミチン酸銀、プロテイン銀及びスルファダイアジン銀から成る群から選択される請求項 7 に記載の方法。

(9) ビグアニドがクロルヘキシジン塩であり、クロルヘキシジンアセテート、クロルヘキシジングルコネート、クロルヘキシジン塩酸及びクロルヘキシジン硫酸から成る群から選択される請求項 7 に記載の方法。

(10) 抗菌剤が銀塩とビグアニドとの組合せである請求項 7 に記載の方法。

(11) ビグアニドがクロルヘキシジンの塩である請求項 10 に記載の方法。

(12) 抗菌剤がスルファダイアジン銀とクロルヘキシジンの塩との組合せである請求項 7 に記載の方法。

(21) 生医学的ポリウレタンを（このための）溶媒に分散させ最低 1 種類の抗菌剤をこの中に加えることによって第 1 の塗料ビヒクルをつくり；生医学的シリコンを（このための）溶媒に分散させることによって第二の塗料ビヒクルをつくり；第一の塗料ビヒクルを表面に塗布し、粘着性の第一の塗膜を形成させ；第一の塗膜の上に第二の塗料を塗布し、第一塗膜に接着した第二の塗膜を形成させることから成る感染抵抗面の製法。

(22) 第二の塗料溶液中のシリコン濃度が 0.5 乃至 5 % の範囲にある請求項 21 に記載の方法。

(23) 第一の塗料溶液が付加的に 0.2 乃至 2 % 濃度のポリ乳酸を含む請求項 21 に記載の方法。

(24) クロルヘキシジン塩がクロルヘキシジンアセテートで、0.5 乃至 3 % の範囲の濃度で含まれ、スルファダイアジン銀が 0.5 乃至 5 % 範囲内の濃度で存在する請求項 21 に記載の方法。

(25) マトリックス形成材料が生医学的ポリウレタンで、塗料剤中に 1 乃至 10 % 範囲の濃度で含まれる請求項 1 に記載の方法。

(13) 抗菌剤がスルファダイアジン銀とクロルヘキシジンアセテートとの組合せである請求項 7 に記載の方法。

(14) 表面が医用デバイスである請求項 1 に記載の方法。

(15) 医用デバイスがカテーテルである請求項 1 に記載の方法。

(16) カテーテルが静脈内カテーテルで、抗菌剤がビグアニドである請求項 1 に記載の方法。

(17) カテーテルが静脈内カテーテルで、抗菌剤がクロルヘキシジンである請求項 1 に記載の方法。

(18) 医用デバイスが避妊具、コンドーム、医科用手袋、傷用包帯、傷用クリップ、整形外科用挿入物、縫合糸、人工移植片及びヘルニアパッチから成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

(19) 上記表面がヘルスケア患者に接触する予定である請求項 1 に記載の方法。

(20) 上記表面が、便器、テーブルの上面、外科用器具の表面及び手術室の表面から成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

(26) 塗料剤が更に生体内で分解可能なポリマーを含む請求項 1 に記載の方法。

(27) マトリックス形成用重合材料が生医学的ポリウレタンである請求項 26 に記載の方法。

(28) 第一の塗料ビヒクルが更に生体内で分解可能なポリマーを含む請求項 21 に記載の方法。

(29) 塗料剤が更にポリ乳酸を 0.1 乃至 2 % 範囲の濃度で含む請求項 1 に記載の方法。

(30) 最低 1 種類の溶媒中の生医学的ポリウレタンと抗菌剤とを含む塗料ビヒクルから成る感染抵抗組成物。

(31) 抗菌剤が銀塩とビグアニドとの組合せであって、その量は、組成物を塗料として面に塗布し乾燥したとき持続的抗菌効果を表わすことのできる量である請求項 30 に記載の組成物。

(32) 銀塩がスルファダイアジン銀である請求項 30 に記載の組成物。

(33) ビグアニドがクロルヘキシジンアセテートである請求項 30 の組成物。

(34) 生医学的ポリウレタン、クロルヘキシジン

アセテート及び銀塩を含んで成る塗膜を表面に有する感染抵抗性医科用デバイス。

(35) 塗膜が付加的に生体内で分解可能のポリマーを含む請求項34に記載のデバイス。

(36) 銀塩がスルファダイアジン銀である請求項34に記載のデバイス。

(37) 抗菌剤が銀とその塩、ピグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、例えばトブラマイシン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシド、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、例えばオキソリニン酸、ノルフロキサシン、ナリジキシン酸、ペフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、例えばオキサリリン及びピペラシルのようなペニシリン酸、ノノキシノール9、フシジン酸、セファロスホリン酸及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項30の感染抵抗性組成物。

(38) 抗菌剤が銀とその塩、ピグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、例えばトブラマイシ

ン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシド類、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、例えばオキソリニン酸、ノルフロキサシン、ナリジキシン酸、ペフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、例えばオキサリリン及びピペラシルのようなペニシリン酸、ノノキシノール9、フシジン酸、セファロスホリン酸及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項34に記載の感染抵抗性デバイス。

(39) 最低1種類の抗菌剤が塗料ビヒクルに溶解される請求項1に記載の方法。

(40) 塗料ビヒクルに加えられる前に、生医学的ポリウレタンのための溶媒と混和し得る溶媒に、最低1種類の抗菌剤が溶解される請求項1に記載の方法。

(41) 最低1種類の抗菌剤が塗料ビヒクル中に懸濁される請求項1に記載の方法。

(42) 隙間のある伸展性PTFE血管移植片に含浸させる方法であって、溶媒中の生医学的ポリウレタ

ン及びポリ乳酸を、抗菌剤としてのクロロヘキシジンアセテート及びピペラシルと共に含んで成る塗料ビヒクルを調整し、隙間内の空気が塗料ビヒクルによって置換えられるような減圧下で移植片と塗料ビヒクルを接触させ、処理した移植片を乾燥することから成る方法。

(43) 伸展性PTFE血管移植片を含浸する方法であって、溶媒中の生医学的ポリウレタンとポリ乳酸とを、抗菌剤としてのシクロヘキシジンとその塩及びピペラシルから成る群の中の一員と共に含んで成る塗料ビヒクルを調整し、減圧下で上記移植片を塗料ビヒクルと接触させ、処理した移植片を乾燥することから成る方法。

(44) 塗料ビヒクルが、0.25乃至1%の生医学的ポリウレタンと0.25乃至1%のポリ乳酸と、1%のクロロヘキシジンアセテートと、3%のピペラシルとを、2.5%N-エチル-2-ピロリドンと7.5%テトラヒドロフランとから成る溶媒中に含む請求項42の方法。

(45) 隙間の大部分(大きい割合)が1重量部分

の生医学的ポリウレタン、1重量部分のポリ乳酸、1重量部分のクロロヘキシジンアセテート及び3重量部分のピペラシルから成る塗料を含む伸展性PTFE血管移植片。

(46) 生医学的ポリウレタンを(そのための)最低1種類の溶媒に溶かして塗料ビヒクルをつくり、最低1種類の抗菌剤を、塗料ビヒクルとも混和可能な(これのための)溶媒に溶かし、抗菌剤溶液を塗料ビヒクルと合一して塗料組成物を形成し、表面に塗料組成物を塗布し、塗料を乾燥することから成る感染抵抗面の製法。

(47) 最低1種類の抗菌剤が、抗菌剤の溶媒溶液に懸濁される請求項46に記載の方法。

(48) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロロヘキシジンとその塩とから成る群から選択され、そこに懸濁される抗菌剤が銀又はその塩である請求項47に記載の方法。

(49) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロロヘキシジンアセテートであり、銀塩がスルファダイアジン銀である請求項48に記載の方法。

(50) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロルヘキシジンとその塩とから成る群の一員であり、銀塩が炭酸銀である請求項48に記載の方法。

(51) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロルヘキシジンアセテートで、銀塩が炭酸銀である請求項48に記載の方法。

(52) 抗菌剤が不溶性クロルヘキシジンである請求項47に記載の方法。

(53) (a) 銀または銀塩とピグアナイドとの混合物をつくり、
(b) 上記混合物を医用デバイスの表面に塗布すること

から成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(54) 混合物がデバイスの表面に付着される請求項53に記載の方法。

(55) 混合物が粉末として表面に適用される請求項53に記載の方法。

(56) 混合物が重合塗料の成分として適用される請求項53に記載の方法。

(57) 銀塩がスルファダイアジン銀である請求項

53に記載の方法。

(58) 銀塩が炭酸銀である請求項53の方法。

(59) (a) (i) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択される物質と、
(ii) スルファダイアジン銀、醋酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリン酸銀、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀から成る群から選択される銀塩との混合物をつくり、
(b) 混合物を医用デバイスの表面に塗布することから成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(60) (a) クロルヘキシジンアセテート及びスルファダイアジン銀の1:9乃至9:1の重量比の混合物をつくり、
(b) その混合物を医用デバイスの表面に塗布し、表面におけるその混合物のレベルは表面に実質的抗菌活性を与え得るレベルである、諸段階から成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(61) 混合物が10乃至70重量%の濃度で塗料中に存在する請求項60に記載の方法。

(62) 医用デバイスに塗布して、そこに感染抵抗性塗膜を形成する方法であって、

(a) マトリックス形成ポリマーを(このための)溶媒に溶かす段階と、

(b) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択される抗菌剤を段階(a)で調製した溶媒-ポリマー混合物と混和可能な溶媒に溶かす段階と、

(c) (a) または(b)で調製された溶液の一方に銀塩を分散させる段階と、

(d) 段階(a)、(b)及び(c)でつくられた溶媒溶液と分散液を合一し、塗料ビヒクルをつくる段階と、

(e) 塗料ビヒクルを医用デバイスの表面に塗布する段階と、

(f) 塗布した医用デバイスを乾燥する段階とから成る方法。

(63) (a) クロルヘキシジンアセテートとスルファ

ダイアジン銀との粉末混合物をつくり、

(b) 医用デバイスの表面を処理して、それに少なくともごくわずかの粘着性を付与し、

(c) 上記粉末混合物を粉末がそこに粘着するようなやり方で医用デバイスの表面に適用することから成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(64) (a) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択される物質と、

(b) スルファダイアジン銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀、醋酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリン酸銀、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀から成る群から選択される銀塩との混合物をつくり、

(c) その混合物を手袋の表面に塗布することから成る医用手袋の塗布法。

(65) (a) 一般的方法によって医用手袋を形成する段階と、

(b) 粉末を手袋表面に付着させるような方法で抗菌性粉末を手袋表面に適用する段階であ

って、その抗菌性粉末は

(i) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一員と；

(ii) スルファダイアジン銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀、醋酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリル酸銀、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀から成る群から選択される銀塩である段階

とから成る医科用手袋の塗布法。

(65) 散布剤と銀塩とビグアニドとの乾燥粉末混合物を噴霧する段階を含んで成る医科用手袋塗布法。

(66) 散布剤、銀塩及びビグアニドの水性またはアルコール性スラリーに手袋を浸す段階を含んで成る医科用手袋の塗布（コーティング）法。

(67) ラテックスシリコン、散布剤、銀塩及びビグアニドを含む水性またはアルコール性スラリーに手袋を浸す段階を含んで成る医科用手袋の塗布（コーティング）法。

(68) 伸展性PTFE材料から成る医科用デバイスに

(b) 銀とその塩、及びクロルヘキシジンとその塩から成る群から選択される1つ以上の抗菌剤の懸濁液を媒体中1乃至10容重%範囲の濃度で調製し、

(c) 上記懸濁液に2乃至10容重%量の散布剤を加え；

(d) 上記懸濁液を、形成後の手袋に、その手袋が冷えつつあるときに適用する

諸段階から成る医科用手袋をその製造中に塗布（コーティング）する方法。

(74) (a) 加熱手袋を作る一般的方法によって手袋を形成し、

(b) 銀とその塩及びクロルヘキシジンとその塩から成る群から選択される1種類以上の抗菌剤の、塗布外科用手袋に抗菌効果を与えるのに十分な量を粉末剤と混合し；

(c) 上記混合物を、形成後の手袋に、その手袋が冷えつつあるときに適用する

諸段階から成る医科用手袋をその製造中に塗布（コーティング）する方法。

感染抵抗性を与える方法であって、そのデバイスに生体内で分解可能なポリマーと銀塩とビグアニドとから成るビヒクルを塗布する段階を含んで成る方法。

(70) 伸展性PTFE材料から成る医科用デバイスを塗布してそれに感染抵抗性を与える方法であって、先づ、アルコール-THF（10：90）中にスルファダイアジンナトリウム、クロルヘキシジアセテート及び生体内分解可能なポリマーを懸濁させた液にデバイスを浸す段階と、それに続いてデバイスをアルコール性硝酸銀溶液に浸す第二の段階とから成る方法。

(71) 生医学的シリコンと銀塩とビグアニドを含む塗料ビヒクルを用いて医科用デバイスを塗布する方法。

(72) 抗菌性粉末の適用前、適用と同時に、または後で、散布剤も手袋表面に適用する請求項65に記載の方法。

(73) (a) 加熱手袋（heated-glove）をつくる一般的方法によって手袋を形成し

(15) 手袋が熱可塑性ラテックスであって、手袋の製造工程中の手袋表面がやわらかい時点で粉末がその手袋に適用され、それによって粉末粒子が手袋表面に粘着する請求項65に記載の方法。

(76) (a) 銀塩と、クロルヘキシジン及びその塩とから成る群の一員との混合物をつくり、

(b) その混合物を、生医学的ポリウレタン、生医学的シリコン、生医学的ポリ乳酸及びそれらの混合物から成る群から選択される重合塗料の溶液から成る塗料ビヒクルと合一して塗料組成物をつくり；

(c) 塗料組成物を手袋の表面に適用する諸段階から成る医科用手袋の塗布法。

(77) 共力的抗菌活性をあらわす比率で銀塩及びビグアニドを含む感染抵抗性医科用デバイス。

(78) ビグアニドを含む塗膜を有する、哺乳動物の体内で使用される医科用デバイス。

(79) クロルヘキシジンとその塩から成る群の一員を、スルファダイアジン銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀、醋酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウ

リン酸銀、蛋白質銀、塩化銀及びパルミチン酸銀から成る群から選択される銀塩と組合わせて含む塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(80) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一員を、スルファダイアジン銀と組合わせて含む塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(81) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一員を炭酸銀と組合わせて含む塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(82) クロルヘキシジンアセテート及びスルファダイアジン銀を含んで成る塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(83) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一員を、スルファダイアジン銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀、醋酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリン酸銀、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀から成る群から選択される銀塩と組合わせて含む塗膜を表面に有する医科用手袋。

(84) クロルヘキシジンアセテート及びスルファダイアジン銀を含む感染抵抗性塗膜を表面に有す

るラテックス手袋。

(85) クロルヘキシジンアセテート及びスルファダイアジン銀が散布剤の乾燥成分を構成する請求項84に記載の手袋。

(86) クロルヘキシジンアセテート及びスルファダイアジン銀が手袋表面の重合塗膜に挿入される請求項84に記載の手袋。

(87) クロルヘキシジンアセテート及びスルファダイアジン銀を含む感染抵抗性塗膜を表面に有するカテーテル。

(88) 塗膜が重合塗料組生物から成る請求項87に記載のカテーテル。

(89) マトリックス形成ポリマーが室温硬化性生医学的シリコンである請求項62の方法。

(90) マトリックス形成ポリマーがポリジメチルシロキサン医科用接着剤と、アミノ官能性ポリジメチルシロキサンコポリマー及び混合脂肪族、及びイソプロパノール溶媒から成るシリコン酸との混合物である請求項62に記載の方法。

(91) マトリックス形成ポリマーがシラスティッ

ク④ 医科用接着剤シリコンA型及びMDX-4-4153の等部分混合物である請求項62に記載の方法。

(92) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択した化合物を表面に適用することを含んで成る感染抵抗性医科用デバイスの製法。

(93) 化合物がクロルヘキシジンアセテートである請求項92に記載の方法。

(94) デバイスが静脈内カテーテル、動脈移植片及び整形外科用挿入物から成る請求項92に記載の方法。

(95) 抗菌剤をポリウレタンマトリックスに加える段階と、上記抗菌剤をコントロールされた方法で放出して感染症を抑制する段階を含んで成る感染を阻止する方法。

(96) 生医学的ポリウレタン、生医学的シリコン及びポリ乳酸とから成る群から選択されるポリマーを含んで成るマトリックスに抗菌剤を加え、上記抗菌剤をコントロールされた方法で放出して感染を抑制する感染阻止法。

(97) スルファダイアジン銀とクロルヘキシジンアセテートとの混合物が共力的比率でつくられる請求項96に記載の方法。

(98) (i) 生医学的ポリウレタン、生医学的シリコン、生医学的ポリ乳酸及びこれらの二つ以上の組み合わせから成る群から選択される重合マトリックス形成材料を（このための）溶媒に溶解し；

(b) 抗菌剤を塗料ビヒクルに加えて塗料組生物を形成し、

(c) 表面に塗料組生物を塗布してデバイスに所望の特性を与え、

(d) 塗布した表面を乾燥する段階から成る感染抵抗面の製法。

(99) 抗菌剤が銀及びその塩、クロルヘキシジンとその塩を含むピグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、たとえばドブラマイシン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシッド、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、たとえばオキソ

リニン酸、ノルフロキサシン、ナリジネシン酸、ペルフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、たとえばオキサリリン及びピペラシルのようなペニシリン類、ノノキシノール9、フシジン酸、セファロスホリン類及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項98に記載の方法。

(100) 銀塩が酢酸銀、安息香酸銀、炭酸銀、沃素酸銀、沃化銀、乳酸銀、ラウリン酸銀、硝酸銀、酸化銀、パルミチン酸銀、蛋白質銀及びスルファダイアゾン銀から成る群から選択される請求項99に記載の方法。

(101) ビグアニドがクロルヘキシジン塩であって、クロルヘキシジンアセテート、クロルヘキシジングルコネート、クロルヘキシジン塩酸及びクロルヘキシジン硫酸から成る群から選択される請求項100に記載の方法。

(102) 重合マトリックス形成材料が生医学的シリコンと生医学的ポリウレタンとの混合物である請求項98に記載の方法。

(103) 重合マトリックス形成材料がシラスティック® 医科用接着シリコンA型、MDX4-4159及び生医学的ポリウレタンであるペレタン® の等重量部分から成る請求項102に記載の方法。

(104) 生医学的シリコンがポリジメチルシロキサン医科用接着剤とシリコン滑剤との混合物である請求項5に記載の方法。

以下余白

3. 発明の詳細な説明

(発明の目的)

(産業上の利用分野)

本発明は感染抵抗性組成物、医療機器・器具・用具、表面ならびにこれらのものの調整・使用法に関する。

(従来の技術)

ヒトないし動物の体内・外に使用する医療器具は、細菌性の感染、ウイルス感染、真菌性の感染その他の好ましくない感染症の原因になることがある。先行技術による機器の中には、短時間の後に使用に耐えられなくなり、交換しなくてはならなくなるものがある。たとえば、尿カテーテルの場合には、これをしばしば交換することにより患者に極度の不快感を与え、かつ入院期間を長引かせることがある。

重症患者に静脈カテーテルを使用するような場合には感染症は患者の生命にも関わる。のみならず、患者に接触する表面部分、手術手袋、その他の医療器具・用具による感染の危険に常にさらさ

れている。

このような汚染を防ぐため、医療用具・器具を殺菌剤で処理することが出来る。米国特許第3,566,874、3,674,901、3,695,921、3,705,938、3,987,797、4,624,871、4,318,947、4,381,380、4,539,234 および4,612,337号には感染抵抗性の医療器具を準備する周知の方法が提案されている。

さらに米国特許第4,054,189、4,592,920、4,603,152 および4,667,143号には、医療機器・用具の被覆として有用な、あるいは、機器・器具自体を形成するに有用な抗菌組成物が開示されている。

(発明が解決しようとする課題)

しかし、このような周知の方法は、幾分か複雑であり、また、これらによって得られる結果も不十分なものである。微生物による感染症にさらされる人体の近傍に置かれる場合には、この感染に対する抵抗力を有し、かつ設置されている間この抵抗力を失わないような医療機器・器具・用具に対する必要性は関連技術の分野において極めて大

きい。と同時に、これらの望ましい特質は、他の周知の望ましい特質を備へることなく獲得されるものでなくてはならない。たとえば、カテーテルの場合には、これに施した被覆（コーティング）は、その表面部分の、カテーテル挿入時の挿入に対する抵抗が最小となり、かつ人体によって吸収されるような毒性物質を放出しないことが重要である。

なおまた、医療機器・器具・用具の抗菌被覆に銀塩を含む抗菌性の金属化合物を使用する若干例も周知のものである。また、クロロヘキシジンやその塩類が強力な防腐剤であることが知られているが、クロロヘキシジンと硝酸銀を配合すると熱傷治療において予防的効果のあることが知られている。さらに、クロロヘキシジンとスルファジアジンを配合したものを局部に塗布するとブドウ球菌、プロテウス菌、およびブドウ球菌に対抗する相乗作用のあることは、ケスネル他『クロロヘキシジンとスルファジアジンの協力作用』、『応用細菌学雑誌』、1987、48、397〜

せから成るグループから選択したマトリックス形成ポリマーを、少くともその一つの溶媒の中に溶解することによって連続ビヒクルを作ることと、

(ロ) 当該塗膜ビヒクルの中に少なくとも一つの抗菌剤を組みこんで被覆組成物を形成すること、

(ハ) 当該被覆組成物で医療機器・器具・用具を被覆すること、ならびに

(ニ) 被覆後の医療機器・器具・用具を乾燥させること、である。

第一の実施態様においては、抗菌剤は銀塩と重グアナイドを組み合わせたものであることが望ましく、また抗菌剤は銀塩とクロロヘキシジンおよびその塩類からなるグループから選んだものとを組み合わせたものであることが好ましい。また、クロロヘキシジン単独、ないしクロロヘキシジンとノンオキシノール9との組み合わせ、あるいは、ピブラシルスルファジアジンや銀スルファジアジンをノンオキシノール9とくみあわせて用いることも有用である。

本発明の第二の実施態様によれば、(イ) クロ

405に開示されているように周知のことである。

本発明の主な目的は、医療機器・器具・用具の表面その他の意図する機能を損なうことなく、相当の時間間隔にわたり、一定の活性率を維持・制御しながら当該医療機器・器具・用具に抗菌活性を賦与するような感染抵抗性の医療機器・器具・用具を用意するための改良された方法を提供することである。本発明の別の目的は、すぐれた抗菌特性を有する感染抵抗性の医療機器・器具・用具を提供することである。

さらに本発明の別の目的は、医療機器・器具・用具に抗菌性の被覆を施す場合に有用な抗菌性組成物を提供することである。

〔発明の構成〕

（課題を解決するための手段及び作用）

本発明の第一の実施態様に基づき、下記の事項を含む感染抵抗性の医療機器・器具・用具を用意する方法を提供する。すなわち、

(イ) 医用ポリウレタン、医用シリコン、生物分解性ポリマーならびにこれらのものの組み合わせ

ルヘキシジンとその塩類、(ロ) 銀塩の混合物からなる抗菌性組成物が提供される。

なおまた、本発明の第二の実施態様によれば、(イ) クロロヘキシジンとその塩類からなるグループに属するもの、(ロ) 銀とその塩類からなるグループに属するもの、を含む抗菌剤をその表面、ないしその内部に取り入れた感染抵抗性の医療機器・器具・用具を用意する方法が提供される。

さらに本発明の第二の実施態様は、(イ) クロロヘキシジンとその塩類からなるグループに属するもの、(ロ) 銀とその塩類からなるグループに属するもの、を含み、表面部分に被覆を施した感染抵抗性の医療機器・器具・用具を提供する。

また、本発明のいまひとつの実施態様は、下記の段階を含む感染抵抗性の被覆を医療機器・器具・用具の表面部分に施す方法を提供する。すなわち、

(イ) マトリックス形成ポリマーをその溶媒中に溶解する段階、

(ロ) クロロヘキシジンとその塩類からなるグ

ループから選択した抗菌剤を(イ)の段階で調製した溶媒ポリマー混合物と相溶性のある溶媒中に溶解する段階、

(ハ)上記の(イ)または(ロ)で調製した溶媒のいずれか一方に銀塩を分散させる段階、

(ニ)上記の(イ)、(ロ)および(ハ)で調製した溶媒溶液と分散物を組み合わせて塗膜ビヒクルを作る段階、

(ホ)上記の塗膜ビヒクルを医療機器・器具・用具の表面に塗布する段階、ならびに、

(ヘ)被覆の塗布を終えた医療機器・器具・用具を乾燥させる段階、

さらに、本発明は使用中は相当の時間にあたって活性率を維持する医療機器・器具・用具に感染抵抗性の被覆を塗布するに有用な抗菌性の組成物を提供する。

(実施例)

本発明を具体化する表面は、一般に、患者と接触する、ないしは健康管理において重要な、テーブルないし台の上面、病院のベッド、その他種々

の特定の医療機器・器具・用具を含む何らかの表面部分である。また医療機器・器具・用具とは、たとえば、内用・外用の尿、静脈カテーテル、コンドーム等の避妊器具、手術手袋、診療用手袋等の医用手袋、包帯などの外傷保護物、非腫瘍、矯正器、陰茎その他のインプラント、解離クリップ、縫合、ヘルニアパッチ、動脈移植を含む外用・内用の医療機器・器具・用具である。本発明の明細書においては、時に、医療機器・器具・用具と表面部分を合わせて全体を「表面」ないし「表面部分」と称するが、当該医療機器・器具・用具乃至表面部分は、金属、プラスチック、ポリマーなどの広範囲の天然または合成材料であって、ダクロン®、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリ(乳酸)、ポリグリコール酸、木綿、絹、ステンレススチール、多量質セラミック、磁器を含む材料から製作することが出来る。

定義

以下の明細は本発明ないしその用途を説明するに当たっての微生物について言及する。特に記載の

ない限り、当該微生物および微生物源は以下の通りである。すなわち、

微生物	微生物源
黄色ブドウ球菌	ニューヨーク州ニューヨーク市コロンビア・プレスビテリアン病院臨床単離菌
真皮ブドウ菌	ニューヨーク州ニューヨーク市コロンビア・プレスビテリアン病院臨床単離菌
大腸菌	ニューヨーク州ニューヨーク市コロンビア・プレスビテリアン病院臨床単離菌
カンデダアルビカンス	A.T.C.C. №11651

同じく、特に断らない限り、百分率(%)で表わした濃度および範囲は、溶媒の単位容積に対する固体の重量に基づく数値を表わす。たとえば、テトラヒドロフラン(THF)を含む溶媒塗膜ビ

ヒクル中の1%のポリウレタンはTHF 100ml中のポリウレタン1グラムを表わす。他方、一つの塗膜ビヒクル中の2以上の溶媒の比率を百分率で表わした場合には容積比に基づく。

高分子塗膜剤

本発明の塗膜ビヒクルの高分子塗膜剤成分は、医用ポリウレタン、医用シリコン、生物分解性ポリマーならびにこれらのものの組み合わせからなるグループから選択する。これらの特定の高分子材料により本発明の第2の実施態様による抗菌剤は被覆を終えた医療機器・器具・用具の表面に、相当の時間間隔にわたって、たとえば、12日から21日間以上にわたって保持・放出出来ることが判明している。

塗膜ビヒクルとしてどのようなものを選択するかは、塗膜の対象となる医療機器・器具・用具の表面部分の特定の組成、ならびに所期の特性の如何による。たとえば、ポリウレタン製のカテーテルの場合には、医用ポリウレタンのマトリックス形成材料を基とする塗料を塗布することが望まし

い。シリコンゴム製のカテーテルの場合には、シリコンゴムをマトリックス形成材料とする塗膜を施すことが望ましい。また医用ポリウレタンないしシリコンゴム製のプライムコートを塗布した後、シリコン油を薄く塗布して仕上塗りとするとかテーテルに光沢と潤滑性が賦与されることが明らかにされている。したがって、下記に詳細を述べた多層、組み合わせ塗膜を実施すれば特性を改善することが出来る。

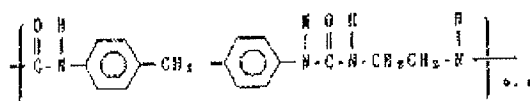
高分子塗膜組成物の他に、医療機器・器具・用具の表面には、好ましくは医療機器・器具・用具の表面部分に粉末が定着するような条件の下で、本発明による抗菌剤を粉末状態で塗布することも出来る。たとえば、ラテックス、ポリウレタン酢酸ビニル樹脂製の、手術手袋ないし診断用手袋等の医用手袋には、抗菌剤を含む粉末を塗布することが出来る。これについては、下記に詳しく述べる。

A. 医用ポリウレタン

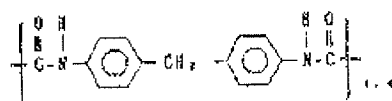
本発明の第1の実施態様により塗膜ビシクルの

医用ポリウレタンのリストである。

1. バイオマー®、4,4'-ジフェニルメタレンジイソシアネート(MDI)と連鎖延長剤としてジアミンをもつ低分子量ポリテトラメチレノキサイド(PTMO)セグメントである。ソリュション・グレード・バイオマー®の反復単位の化学構造として提案するのは以下のものである。



ハードセグメント



ソフトセグメント

2. アクタン®は10%ポリメチルシロキサンと90%のポリエーテルウレタンを含むブロックポリマーである。

主たる高分子塗膜剤の成分を医用ポリウレタンとした理由は、この種の高分子材料によって抗菌剤を、塗膜を施した医療機器・器具・用具の表層に活性状態で保持し、かつ相当の期間、たとえば、12日から21日以上にわたって、当該表面部分の生体適合性、潤滑性、ならびに非血栓形成性を喪失することなしに放出出来ることがはからずも発見されたからである。適当な医用ポリウレタンには、リチャード W. ベーカー著「生物活性剤の放出制御」(ウイリー&サンズ社、1987)のページ175~177に記述されているようなエステル系ポリウレタンとエーテル系ポリウレタンの両方を用いることが出来るが、エーテル系ポリウレタンを使用する方が望ましい。マイケル D. レラー、スチュアート L. クーパー共著の「医療におけるポリウレタン」(CRC出版社、フロリダ州、1985、pp. 57-67)には多数の医用専用ポリウレタンについての綿密な論述が見られる。

下記に示すのは本発明によって有用となる特許

3. ペレタン®は芳香族エーテルポリウレタンである。ペレタン®2363(80AE)は架橋しておらず、したがってジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランあるいはN-エチル-ピロリドンに容易に溶解する。これと同じシリーズの90Aは重合過程の間に存在するイソシアネートの過剰のため架橋しており、したがって溶解するのがより困難である。

4. リンプラスト®はポリウレタンの脂肪族ないし芳香族のエーテルまたはエステルならびに反応性の高分子量シリコンから成るシリコン・ウレタンで貫入網状構造(IPN)を形成する。

発明者らは、ダウ・ケミカル社がペレタン®の名称で販売している熱可塑性のセグメント・エラストマーのシリーズの一つであるペレタン®2363-80AEを使用するとともにすぐれた結果が得られることを発見した。これらの物質はレーラ他による上記のp. 60に記述されている。いま一つの適当な製品はバイオマー®であって、これは、従来、レーラ他による上記のp. 57-58に記

述されている。H、N-ジメチルアセトアミド (DMAC) の30重量百分率溶液として入手されていたものである。なおいま一つの適当な物質は、リンダラスト®で、これはシリコンを含む医用ウレタンのシリーズで、反応によってポリウレタン含有異相状態構造改質シリコンの系列を形成する。これらの物質についてはレーラ他による上記のp. 61-63に記述がある。

米国特許4,667,143などの先行技術においては種々の重合体被覆剤を弁別することによって失敗している。当該特許においては、長大なリストからなる樹脂のうちの一つを一つの抗菌性の金属化合物と混合すれば医療機器・器具・用具の表面に抗菌性の被覆を施すことが出来る、としている。当該特許の実施例においてはABSポリマーないしはアルコキシ硬化性のRTVシリコンゴムが用いられている。まったく思いがけないことながら、本発明者らは、医用ポリウレタンを塗膜剤として特定塗布すると、その他のすべての周知の重合体塗料に勝ることを発見した。この発見は、まず、等量

のDMACと酢酸エチルにおいて種々の重合体塗膜剤の相対的可溶性を決定することによってなされた。この選別試験の結果を第1表に示す。

第1表

5.0%のDMACと5.0%の酢酸エチルを含む溶媒中の種々のポリマーの可溶性

1. ポリエチレン	非溶性
2. ポリメタクリル酸メチル	可溶性
3. ポリエチレン-無水マレイン酸	非溶性
4. ポリカプロラクトン	可溶性
5. ポリビニルアルコール、 分子量25,000	非溶性
6. ポリ-β-ヒドロキシステレート 5×10 ⁵	非溶性
7. ポリ酸化エチレン、分子量4,000,000	非溶性
8. ポリブタンジオール-1,4-テレ フタレート	非溶性
9. ポリヘキサメチレン・ドデカンジ アミド、ナイロン	非溶性
10. ポリ酢酸ビニル、分子量500,000	可溶性
11. ポリビリデンクロライド-アクリ ロニトリル、80:20	可溶性
12. ポリヘキサメチレン・セバクアミ ド、ナイロン	非溶性
13. アイソタクチックポリプロピレン	非溶性
14. ポリメタクリル酸エチル	可溶性
15. ポリスチレン-無水マレイン酸	可溶性
16. ポリスチレン・アリルアルコール	可溶性
17. ポリアクリルアミド	非溶性
18. ポリメタクリル酸イソブチル	可溶性
19. ポリビニルピロリドン	可溶性
20. 塩素化ポリプロピレン、60%	可溶性
21. ポリ-α-ブチルメタクリレート- イソブチルメタクリレート50:50	可溶性
22. ポリ塩化ビニル-酢酸ビニル	可溶性
23. ポリアクリル酸、分子量4,000,000	非溶性
24. ポリヘキサメチレンジブタミド	非溶性
25. ポリ-γ-ブチルメタクリレート	可溶性
26. ポリカーボネートビスフェノールA	非溶性
27. ポリテトラヒドロフラン	非溶性
28. ポリカプロラクタム	非溶性
29. ポリアクリルアミド-アクリル酸 ナトリウム塩、70%カルボキシル、 高カルボキシル分子量200,000	非溶性
30. ポリビニルアルコール、89%モル 加水分解分子量25,000	非溶性
31. ポリアセタール樹脂	非溶性
32. ポリスチレン-アクリロニトリル、 75:25	非溶性
33. ポリメチルビニルエーテル/無水 マレイン酸	非溶性
34. ポリスルホン樹脂	可溶性
35. ポリフル化ビニリデン	可溶性
36. ポリテトラフルオロエチレン	非溶性
37. ポリ塩化ビニリデン/塩化ビニル 86:12	可溶性
38. ポリビニルブチラール、分子量 100,000-150,000	可溶性
39. ポリ-α-ビニルフェノール	可溶性
40. ポリエチレン-アクリル酸 92:8	非溶性

41. ポリウレタン (ダウ社オエレタン®)

2363-90 A E)

可溶性

上記の表で、『可溶性』としたのは容易に溶解する、の意。

非溶性のポリマーを除外した後、可溶性のポリマー、すなわち、第1表の2, 4, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 32, 34, 35, 37, 38, 39および41をカテーテルに塗布して、このうちのどれが安定し加工性のある被覆を作るかを調べた。カテーテルは、尿、静脈の両カテーテルを使用、この試験に関しては、尿カテーテルはラテックスで、静脈カテーテルは上記のペレタン® 2363, 90 A で製作した。以下の式で表わされるような2つの異なる塗料を使用した。すなわち、

1. 1%のクロロヘキシジンアセテート (CHA) + 50% DMA C からなる溶媒中の6%ポリマー + 50%酢酸エチル (EA)
2. 2% CHA + 50%のDMA C からなる溶媒中の6%ポリマー

次いで、主要な特性すなわち、露出した塗膜表面の光沢、平滑性、粘着性ならびに塗布したポリマーのカテーテル表面への塗膜の付着度を比較した。その結果を第2表に示す。

(以下空白)

第2表

ポリウレタンカテーテル (I V) とラテックス (U R O) 尿カテーテル被覆の品質 (1)

	光 沢		平滑性	
	I V	U R O	I V	U R O
2	あり	あり	あり	あり
4	中程度	中程度	あり	あり
10	あり	あり	あり	あり
11	中程度	中程度	なし	なし
14	中程度	中程度	あり	あり
15	あり	あり	あり	あり
16	あり	あり	あり	あり
18	なし	なし	あり	あり
19	あり	あり	あり	あり
20	中程度	なし	あり	あり
21	なし	なし	あり	あり
22	あり	あり	あり	あり
25	なし	なし	あり	あり
32	あり	あり	あり	あり
34	なし	なし	中程度	あり
37	中程度	なし	あり	中程度
				あり
38	なし	中程度	なし	あり
39	あり	中程度	あり	あり
41	あり	あり	あり	あり

第2表

ポリウレタンカテーテル (I V) とラテックス (U R O) 尿カテーテル被覆の品質 (2)

	粘着性		付着性	
	I V	U R O	I V	U R O
2	わずか	あり	よい	わるい
4	なし	なし	よい	よい
10	なし	なし	よい	わるい
11	なし	なし	よい	わるい
14	わずか	なし	よい	わるい
15	なし	なし	よい	よい
16	なし	なし	よい	よい
18	なし	なし	よい	よい
19	あり	あり	よい	よい
20	わずか	なし	よい	よい
21	わずか	なし	よい	よい
22	あり	なし	よい	わるい
25	あり	なし	よい	よい
32	あり	なし	よい	わるい
34	なし	わずか	よい	わるい
35	あり	あり	よい	わるい
37	あり	あり	よい	かなり
38	あり	あり	よい	わるい
39	わずか	なし	よい	よい
41	なし	なし	よい	よい

塗料: URO = 6%ポリマー + 50%DMACと

50%EA中に1%CHA

IV = 6%ポリマー + 50%DMACと

50%EA中に2%CHA

調整されたポリヴァリーマトリックスとしてはいくつかのポリマーを使用出来るが、第2表の41の医用ポリウレタンが全体の中では優れた特質を示すことが分かった。

露出臓器面の光沢、平滑性、粘着性、ならびに遠隔の医療機器・器具・用具への付着性は極めて重要な特性である。同じく本発明の重要部分として挙げられるのは、塗料が、用量を制御しながら生物活性剤を吸収・放出する能力である。これについても医用ポリウレタンが抜きん出て優れており、試験の結果を第3表に示す。この比較試験においては、第1表で可溶性のポリマーとして示したそれぞれのポリマーの溶液中にクロルヘキシジン・ジアセテート(CHA)を混合した。

(以下空白)

12. ポリ塩化ビニル-酢酸ビニル	2	非
13. ポリ-α-ブチルメタクリレート	1	2
14. ポリスチレン-アクリルニトリル 75:25	2	非
15. ポリスルホン樹脂	1	非
16. ポリふっ化ビニリデン	1	非
17. ポリ塩化ビニリデン/塩化ビニル 88:22	1	2
18. ポリビニルブチラール 分子重100,000-150,000	3	非
19. ポリ-α-ビニルフェノール	1	0
20. ポリウレタン、ダウ社 ベレタン®	> 4	> 4
21. PUD205 リンブラスト®	3	3

上記の表において、

IV = ベレタン2053、99A製静脈カテーテル

URO = ラテックス製尿管カテーテル

第 3 表

比較マトリックスの汚染持続時間(日数)

ポリマーマトリックス系	IV	URO
1. ポリメタクリル酸メチル	3	非
2. ポリカプロラクトン	3	非
3. ポリ酢酸ビニル、分子重 500,000	2	非
4. ポリ塩化ビニリデン-ア クリルニトリル、80:20	1	非
5. ポリメタクリル酸エチル	2	非
6. ポリスチレン-無水マレ イン酸	0	0
7. ポリスチレン-アリルア ルコール	1	1
8. ポリメタクリル酸イソブチル	2	2
9. ポリビニルピロリドン	2	2
10. 塩素化ポリプロピレン、65%	2	2
11. ポリ-α-ブチルメタクリ レート-イソブチルメタ クリレート、50/50	2	2

非 = 塗膜の形成が悪いため、ないし、塗料の基体への付着性が悪いため試験の対象にならなかったもの。

第3表の塗膜ビニルを調製するのに使用した塗料は以下のものである。

1. 尿管カテーテル: 1%のCHA + 6%ポリマー溶液。

2. IVカテーテル: 2%のCHA + 5%ポリマー溶液。

上記の両者とも、溶媒は50%のジメチルアセトアミドと50%の酢酸エチルであった。

第3表の結果は以下のような生物検定を用いて得た。

1. ラテックス尿管カテーテル: 2cmの切片を5ccのトリプトカゼ大豆培養液(TSB)の中に浸漬し、600nmで0.3の吸光度にあらはじめ希釈した表皮ブドウ球菌と大腸菌の1:1混合物 10^4 コロニー形成単位(CFU)に感染させた。

2. ポリウレタンIVカテーテル: 2cm切片を上記と同じようにして浸漬し、 10^4 の黄色ブドウ

媒質に浸染させた。この場合も、 0.00nm で0.3の吸光度にまであらかじめ希釈しておいた。

両カテーテルともに毎日10・C P Uの細菌に感染させたのであるから、これは相当にきつい試験であった。医用ポリウレタンはベレタン®2363(系21)で被覆した場合には両カテーテルにつき4日間以上、またシリコンI P N改質ウレタンの一種であるリンブラスト®P T U E 205で被覆した場合には3日間、といずれも優れた活性保持性を示した。他の樹脂について見ると、平均して1日ないし2日間に過ぎなかった。

この医用ポリウレタン、系20および系21の優れた特質は驚くべきものであった。何故なら先行技術で上記のポリマーマトリックスの中のどれかが他のものより何らかの点で優れていることを指摘ないし暗示したものすらないからである。おのおのについて一般的かつ同じような性能を指摘するにとどまっている。

上記の結果から、医用ポリウレタンの優れた性質を説明するものとして幾つかの要因を想定出来

る。

ポリマー主鎖の回転自由度

すでに実証済みのことであるが、溶質の分子配の問題はさて置き、ポリマー中での可溶性は、このポリマーの主鎖が1本ないし2本の軸を中心にして回転する能力の如何による。ポリウレタンの主鎖の柔軟性は、シリコンゴムの場合の極端な回転自在性とポリエスチルの場合の回転不自由度の中間あたりに位置している。ポリウレタンは硬いセグメントと柔らかいセグメントの両方から成るセグメント構造のブロック共重合体であるから、生理活性剤を非晶質相から遊離させる能力と、硬い、ないしは結晶質のドメインの、ゆっくり放出を行なう貯水槽のような性質を合わせ持っている。マトリックス間の拡散は、おそらくは、ソフトドメインにおける生理活性薬剤のレベルが下がり、これによって結晶相からより柔軟な領域へとグラジエントに関連した溶質の流れが生じるにつれて起こるものと思われる。結局、このようにして周囲に分散していくのであろう。

連続拡散チャンネルの漸進的形成

マトリックスの表面部分における薬剤の分子が溶解するにつれ、溶質(血液、汗、生理的食塩水、培地等)が塗膜の内部にしみこみ、これによってマイクロチャンネルが形成されるとともに遊離の過程が促進される。気孔の形成はポリマーの主鎖の柔軟性に比例しているように見えるが、チャンネル形成の比率はドメイン(領域)の結晶度が高まるにつれて下がる。

ポリウレタンの平均吸水量はシリコン(R T V)の吸水量の15~100倍、ポリスチレンの場合の2.5倍である。ポリウレタンの熱値が大きいのは、おそらくソフトセグメントの親水性によるものであり、また、このことはチャンネル形成が高められることを意味するものでもあると思われる。

マトリックスの電気的特性

ポリマーが担う電荷はマトリックス用抗菌剤の親和性に影響する。抗菌剤の銀(Ag)ないし酢酸クロルヘキシジン(C H A)がラテックスと混合するような場合は、結合力が極めて高いため、

抗菌剤のイオンがマトリックスの外へ拡散する能力が制限される。医用ポリウレタンの中には正の電荷を持たないものがあり、従ってA gやC H Aのような陽イオン性の抗菌剤と反応せず、それ故、これらを不活性化するように働く。ジペラシリンやスルファジアミンのような陰イオン性の化合物は比較的反応性が鈍くかつ可溶性が極めて高いので、ポリウレタンとは結合せず、ゆっくりした割合で着実に遊離する。

したがって、塗料のポリマー成分としてポリエチレン酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル、ないしポリビニルアルコールなどは使用出来ないし、かりに使用したとしてもその結果は不備なものである。先に述べたように、望ましいポリマーはポリエーテルウレタンであり、特にベレタン®2363-80Aである。なおまた、このポリマーを溶媒に溶解して使用する場合、もともと性能を発揮する容積比は、1~10%、より好ましくは、2~6%、最適百分率は3%である。

B. 医用シリコン

クスを形成したらよいかは焼結を受ける表面部分の性質如何にもよる。塗料の付着性をよくするためには、ポリウレタン製の表面部分には医用ポリウレタンを塗布することが望ましい。また、シリコン、ポリウレタンあるいはラテックス製の医療機器・器具・用具に塗布する場合にはシラステック®Aタイプ医療用接着剤とMDX4-4159の混合物のような医用シリコンが適当である。

C. 生物分解性ポリマー

なおまた、本発明による塗料組成物に生物分解性のポリマーを単独使用する、あるいは一つの、ないし2以上の他の生物分解性ポリマーと組み合わせて使用することによりポリマーマトリックスの性質を改善出来ることを見出された。生物分解性ポリマーとして適当なものには、単独重合体であるポリグリコール酸、ポリD乳酸、ポリD、L乳酸、ポリD、Lエチルグリコール酸、ポリジメチルグリコール酸、ポリD、Lメチルエチルグリコール酸、ポリεカプロラク톤ならびに生物分解性のポリヒドロキシ酸とその混合物がある。

生物分解性ポリマーとして好ましいのはポリ乳酸である。

このように、生物分解性ポリマーは本明細書に記載する数量によりこれを医用ポリウレタンに添加することが出来る。生物分解性ポリマーは抗菌剤の放出率を変える。薬剤は生物分解性ポリマーの内部に結合されるし、またポリマーの分解が発生した時だけ放出されるのであるから、最初の数日間に生じる薬剤の当初放出は多少なりとも除去出来る。マトリックス内にPLA等の生物分解性ポリマーを混入させると下記の第4表に示す、試験管内で確認したように生物活性の持続期間を延長することが出来る。

以下余白

第 4 表

ポリウレタン+PLAマトリックス

塗料組成物の効果増大

塗料組成物	活性持続日数*
1. 3% DPU + 3% CHA	4
2. 3% DPU + 1% PLA + 3% CHA	6
3. 3% DPU + 1% AGSD + 1% CHA	4
4. 3% DPU + 1% PLA + 1% AGSD + 1% CHA	5

DPU = ペレタン® 2363-80 AE

デウケミカル社

PLA = ポリ乳酸、分子量100,000

AGSD = スルファジジン銀

CHA = クロルヘキシジン・ジアセテート

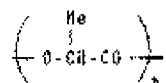
溶剤 = エタノール 2.5 重量部とテトラヒドロフラン (THF) 7.5 重量部

* 第3表に関連して先に述べた生物検定にしたがって決定。

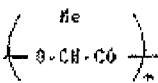
PLAなどの生物分解性ポリマーをポリウレタンに用いることによって得られるいま一つの利便は、生物分解性ポリマーが分解するにつれて抗菌効果が延長されると同時に、組織の内植が改善される点である。したがって、本発明によるこの実施態様は偽内膜の形成、ないし整形外科の内植片および動脈移植片の間隙内部への組織の成長を必要とする動脈移植のような措置ならびに整形外科的措置には特に重要であるばかりか、第4カテーテルを固定するカフなどにも重要である。

医用ポリ乳酸などのポリマーとして適当なものにはポリL-ラクチド、ポリD-ラクチド、ならびにポリ-D-L-乳酸がある。これらの物質については、なかんずくペーカーの上記著作のpp. 37, 88および115に述べられているが、みな生物分解性のものである。中でもポリL-乳酸が好ましく、また上記のポリマーのうち分子量の範囲が2,000 ~ 300,000 のものを使用して良好な結果を得ている。

ポリ-D, L-乳酸



ポリ-D-乳酸



ポリ乳酸ポリマーは生物浸食性であり、単独で使用することも出来るが、出来れば医用ポリウレタンまたは医用シリコンと合わせて用いることが望ましい。

本発明の第1の実施態様の場合と同じく、ポリウレタンにPLAを使用することによって得られるいまひとつの利便は、これによりPLAが分解するにつれて抗菌効果が逐次されると同時に、組織の内蔵が改善される点である。したがって、本発明によるこの実施態様は、整形外科的肉植片および動脈移植片の間隙内部への組織の成長を必要とする動脈移植のような措置ならびに整形外科的措置には特に重要であるばかりか、第4カテーテルを固定するカフなどにも重要である。

溶 剤

本発明に使用する塗料ビヒクルを調製するため

組み合わせる均質な混合物を形成してもよい。

溶剤を選択する場合のいまひとつの重要な点は、これによって得た溶液が被塗物の表面に容易に付着して塗膜を形成することである。ある種のポリマーを含むある種の溶液は、ラテックスの表面を適度に湿潤化することが出来ず、たとえば、被覆が断続したり剥離することになる。

酢酸クロルヘキシジンと塗料としての医用ポリウレタンを混合することが望ましいような塗料混合物の場合には、エタノールとTHFを、出来ればエタノール10%に対しTHF90%の割合で組み合わせた溶剤を使用するとよい。この組み合わせにおけるエタノールを1%~25%として良好な結果が得られている。酢酸クロルヘキシジンと組み合わせる用いるのが望ましいもう一つの例はNEPとTHFで、出来ればNEPの範囲を1.0~10%、より望ましくは5%にするとよい。なおいまひとつの溶剤の有用な組み合わせとして挙げられるのは、1~60%のDMACを含むSAMACと酢酸エチル、および1~25%のDMAC

の溶剤には医用ポリマー塗料および/または抗菌剤用の溶剤を含み、その実例としては、酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、ヘキサン、N-N-ジメチルアセトアミド(DMAC)、テトラヒドロフラン(THF)、アルコール(たとえばアルカノール)、水、N-エチル-2-ピロリドン(NEP)、n-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン、γ-シクロヘキシル-2-ピロリドン、ならびにこれらのものの組み合わせがある。どのような溶剤ないし溶剤混合物を用いたらよいかはどのような医用ポリマー塗料を選択するかにもより、またどのような抗菌剤、ないしその組み合わせを用いるか、にもよる。

ポリマー塗料用としては適当な溶剤であっても、抗菌剤に対しては好ましくはないものがある。このような場合には、抗菌剤を溶解し、かつポリマー塗料の溶剤溶液と混和するような溶剤を選択する。したがって、抗菌剤の溶剤溶液は、その溶剤による溶液中の医用ポリウレタンと組み合わせてもよく、またこれによって得られる2種の溶液を

を含むDMACとTHFの組み合わせである。これら選択的溶剤の組み合わせのおおのにより、医用ポリウレタン、ラテックスおよび/またはシリコンポリマー製の医療機器、器具、用具の表面を容易に湿潤化してこれに付着する塗料ビヒクルが得られ、またその結果、被覆の付着性も優れている。

抗菌剤

本発明の第1の実施態様によって有用となる抗菌剤に含まれるものは、ビグアニド類、特に、クロルヘキシジンおよび酢酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、塩酸クロルヘキシジン、硫酸クロルヘキシジンを含むその塩類、銀ならびに酢酸銀、安息香酸、炭酸銀、ヨウ素酸銀、ヨウ化銀、乳酸銀、ラウリン酸銀、硝酸銀、酸化銀、パーミン酸銀、タンパク銀、スルファジジン銀を含む銀の塩類、ポリミキシン、テトラサイクリン、ならびにトブラマイシン、ゲンタマイシン、リファンピリン、バシトラシン、ネオマイシン等のアミノグリコシド、クロラフェニコール、

ミコザノール、ならびにオキソリニン酸、ノルフロキサシン、ナリジクス酸、ペフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン等のキノロン、またオキサシリン、ピプラシル、ノノキシノル9等のペニシリン、フシジン類、セファロスポリン、およびこれらのものを組み合わせたものである。

上記のリストの中からはからずも若干の特定組み合わせを見出した。すなわち、ビダアニン、特にクロルヘキシジンとその塩類を銀塩と組み合わせると、下記のような本発明による第2の実施態様に記述する抗菌作用に対する特殊な相乗作用が得られる。なおまた、ビダアニドはナリジクス酸とその誘導体に対し相乗作用の効果がある。いまひとつの効果的な組み合わせは、酢酸クロルヘキシジンとピプラシルである。

使用する抗菌剤が大部分の銀塩や非水溶性のクロルヘキサジンのように塗料ビヒクルに不溶性である場合には、たとえば、乳鉢と乳棒で突き砕くなりして抗菌剤を細粒状にするとよい。、粒子がたとえば5ミクロン以下の大きさに揃っているよ

うな製品が望ましい。スルファジアジン酸銀を直接使用したい場合には細粉化した製品を市場で入手出来る。

塗料ビヒクルに使用する抗菌剤は、仕上げ塗りに重量比で70%の抗菌剤が含まれる程度の量とすることが望ましい。最後に、塗料ビヒクルの中に濃度0.5~3%、出来れば1%の酢酸クロルヘキシジンと0.5~5%、出来れば1%のスルファジアジン酸銀を入れることが望ましい。

本発明独特の新しい点は、これまで知られていなかったクロルヘキシジンの人体内用である。これまでクロルヘキシジンをばうこう内に用いたケースがあるが、この場合の資料、データは本発明に関わらない。人体の血行との接触がなく真の意味での内用とは言えないからである。

これまでクロルヘキシジンを用用するという考えすら思い浮かばなかった理由は、その毒性が、少なくとも部分的には、比較的高い毒性であり、また化学的性質も強い（毒性が強く、反応性が大きく、脂肪やタンパク性物質にたいする親和性が

高い）全身薬として考慮されることが殆どなかったからである。クロルヘキシジンを用用することが出来る唯一の方法は、患者に対しては毒性をもたないのに微生物に対しては効果を發揮する程度の用量を可能にする上述の時間経過放出マトリックスの系内で用いることである。

塗料ビヒクル

塗料ビヒクルは、本発明に従いがい、専用の溶剤にポリマー塗料を溶解し、この溶液を抗菌剤の溶液ないし懸濁液に配合して調製する。これらの物質を配合する場合、濃度は室温ないし室温よりわずかに高めの濃度とし、また脱はんによって配合を促進する。溶剤は、室温で、あるいは室温よりは高いが、抗菌剤を不活性化する濃度よりは低い濃度で塗料から容易に蒸発するものが好ましい。

抗菌性組成物として酢酸クロルヘキシジンを単独またはスルファジアジン酸銀と配合して使用する場合には、塗料ビヒクルは、まず、医用ポリウレタンなどのポリマー塗料をテトラヒドロフラン（THF）などの専用の溶剤に溶解して調製する。

次いで、クロルヘキシジンをTHFと混和性のエタノール、水、あるいは、望ましくはN-エチル-2-ピロリドン（NEP）などの溶剤に溶解する。

塗料マトリックスに入れるその他の薬剤

抗菌剤とマトリックス形成物質の他に、本発明による塗料には適当な他の成分を有利に包含することが出来る。たとえば、血液凝固阻害作用が欲しい場合にはヘパリン、それも出来れば0.2%のヘパリンを使用することが出来る。いまひとつの有用な成分は、硫酸デキストラン、それも出来れば同じく0.2%の硫酸デキストランである。

本発明の方法によれば、医療機器・器具・用具への塗料組成物の塗布は、浸漬、噴霧、刷毛塗り、ローラー塗り等の公知の塗装技術によって実施することが出来る。なおまた、同一ないし異なるポリマーマトリックス形成剤を使用して多層塗装を実施することも出来る。

また必要であれば、上記の塗装方法を繰り返すことにより、医療機器・器具・用具の表面の塗層

を厚くしたり、各層に異なる抗菌剤を使用することが出来る。

本発明の別な選択実施態様によれば、医療機器・器具・用具の表面部分には、ピグアニドと銀塩の粉末混合物を含む抗菌性の組成物を直接に塗布することが出来る。塗布の方法は、粉末が当該表面に確実に付着するような方法である。このような方法の一つによれば、粉末化した抗菌剤を何層も超薄型膜として付着面に塗布して表面部分における微生物の増殖に対する高度の保護を実施しながら同時に接着性の低下を防ぐことが出来る。その他の手順としては、粉末を塗布する前に接着剤と混合すること、表面には接着剤と粉末化した抗菌剤を交互に含有する部域を作ることである。あるひとつの選択的方法において、ピグアニドと銀塩、出来ればスルファジアジン酸銀と酢酸クロルヘキシジンの混合物を含む粉末を、ゴム手袋が製造過程でまだ柔らかい、ないし／および半溶融の状態である間に、このゴム手袋に塗布した。この手袋を室温にまで下げた後粉末がよく付着する

ことを見出した。

また、本発明によれば、医療機器・器具・用具、特にカテーテルの内外両面ともに塗膜を形成するには及ばないことが理解されるであろう。事実、外面にだけ被覆を施したカテーテルでも十分な予防となり、かつカテーテルによって人体に与えられる物質に対する化学的ないし生物学的干渉にもならないことが判明している。また、たとえば、患者に血液を供給する場合に使用するI Vカテーテルの外面に抗菌剤とヘパリンを含むコーティングを施すような事例も可能である。別の事例においては、カテーテルの内面に凝固阻止剤の入った塗料を塗布することによって血液凝固の経路が遮断されないようにすることも可能である。このような特定の選択事例はすべて本発明の技術範囲に含まれるものである。

塗料ビヒクルの選定、抗菌性組成物、塗料の組成物、ならびにこれらで形成した塗料は、以下の代表的な事例に示すように任意に選択可能なものである。酢酸クロルヘキシジンとスルファジアジ

ン酸銀を選択的に組み合わせた事例においては、これらの薬剤の比率を各、1:9から9:1までの範囲に取ると良好な結果が得られた。さらに、このような複数の抗菌剤の組み合わせにおいては、重量比で最終被覆の10~70%の抗菌剤にすることが望ましい。

以下の実施例によって本発明を更に詳細に説明する。特に規定しないかぎり、以下の事例において使用するスルファジアジン酸銀 (AgSD) は粒度5ミクロン以下の微粉化生成物である。

ただし、本発明によれば上記のものより大きな平均粒度の銀ないしスルファジアジン酸銀を含む銀塩も有用であり、粒度の選択は医療機器・器具・用具としてどのようなものを使用するかにも依る。

実施例1

本発明によって使用する塗料ビヒクルを以下のようにして調製した。すなわち、

5 ccのN-エチル-2-ピロリドン (NEP) に1 gの酢酸クロルヘキシジン (CHA) を添加

した。この混合物をセ氏50~60度で加熱しCHAが溶解するまでヴァルテックス攪はん機で攪はんした。

次いでNEPのCHA溶液に10 ccのテトラヒドロフラン (THF) を加え、こうして出来た混合物を完全に攪はんして均質な溶液とした。

50 ccのTHFにダウケミカル社のベレタン 2363-80AE 3 g を添加した。この混合物をTHFの沸点付近、すなわちセ氏55~70度で加熱し、ポリウレタンが溶解するまでヴァルテックス攪はん機で攪はんした。

35 ccのTHFに1 gのスルファジアジン酸銀 (AgSD) 粉末を懸濁させ、これをヴァルテックス攪はん機で強くかきまわして均質な懸濁物とした。上のようにして調製したNEPとTHFのCHA溶液に今度ポリウレタン溶液を配合し、かきまわして透明な溶液にした。塗料ビヒクル調製の最終段階として、THFのAgSD懸濁物を添加し、こうして出来た混合物全体をかきまわして均質な懸濁物にした。このようにして、結局CHA

1%、AgSD 1%を抗菌剤として含み、さらに3%の医用ポリウレタンを含む塗料ビヒクルを得た。この場合の溶媒は、5%のNEPと95%のTHFを含む溶剤の混合物であった。CHAが塗料ビヒクルの溶剤であるのに対し、AgSDは均質な懸濁物であった。

上記のようにして得た塗料ビヒクルをベレタン®2363-90Aで製作したI.V.カテーテルに塗布した。このカテーテルを塗料ビヒクルの中に浸漬する一方、この塗料ビヒクルをつづけてかきまぜて均質な懸濁物を得た。その後、塗布済みのカテーテルを乾燥させた。このようにしてカテーテルの表面に塗料をしっかりと付着させることが出来た。前記の第1表にしたがってカテーテルの切片について生物検定をしたところ、6日以上にわたりビヒクル生物に対抗する活性の保たれることが示された。

実施例2

可溶性銀塩と非水溶性クロルヘキシジンでI.V.カテーテルと尿カテーテルを被覆製作する方法

溶液中の溶解物質としての抗菌剤を細粉以外の

の非水溶性遊離塩基クロルヘキシジンを別々に溶解した。DMAC 30 gの中に5 gのポリウレタン、ベレタン2363-80A®を溶かし硝酸銀溶液、クロルヘキシジン溶液と混合した。この溶液と酢酸エチル50 mlを混ぜて塗料ビヒクルを作り被覆として利用した。

方式2

塗料ビヒクルとしてDMAC/酢酸エチル(1:1)混合物に入れたものは、0.3%のAgNO₃、0.75%のスルファジアジン、それに1~2%のクロルヘキシジン、6%のポリウレタンである。

この塗料溶液の調製方法は、クロルヘキシジン溶液にスルファジアジンを添加したこと、およびこうして均質な分散物を形成した点以外は上記の方式1と同じであった。この溶液を使用して医療機器・器具・用具(たとえば、カテーテル)を少なくとも1回、塗料の浸漬、噴霧ないし塗布に供した。

方式1および2によって調製した塗料溶液を一連のカテーテルに塗布し酸化銀を塗膜した市販の

形態にすることが必要になる場合がある。本発明は以下に示す2つの方式のいずれをも使用出来るが、溶液中の、ある種の抗菌剤の先駆物質で被覆する場合には、このうちの一つを用いるのが最もよいことが判明した。すなわち、

方式1

塗料ビヒクルに含まれるのはDMAC/酢酸エチル混合物(1:1)中の1% AgNO₃ + 1~3%非水溶性遊離塩基クロルヘキシジン + 6%ポリウレタンである。

非水溶性のクロルヘキシジンは、まず、酢酸クロルヘキシジンのクロルヘキシジンを沈降させて調製した。このクロルヘキシジンは塗料ビヒクル中の他の成分とクロルヘキシジン塩が反応するような場合に塗料として使用する。たとえば、クロルヘキシジンの酢酸塩ないしグルコン酸塩は水溶液中ですぐに硝酸銀と反応し、それぞれが不溶性化するという好ましくない結果になる。

塗料ビヒクル100 gの調製

DMAC 10 ml部の中に1 gの硝酸銀と1 gの

カテーテルと比較してみた。カテーテル2号と6号は上記の方式1によって調製したものである。カテーテル3、5および7は上記方式2で調製した。カテーテル1と4については、第1表にしたがって、第1表による塗料を使用して調製した。カテーテル4のクロルヘキシジンは上記方式1にいう非水溶性のものであった。

第4表に記載した試験については後述する。トリプトカゼ大豆培養液(TSB)における活性は下記のような生物検定法によって決定した。すなわち、

1. ラテックス尿カテーテル

5 ccのトリプトカゼ大豆培養液(TSB)の中に2 cmの切片を浸漬し、あらかじめ600 nmで0.3の吸光度に希釈してあった10⁸ CFUの表皮ブドウ球菌と大腸菌の1:1混合物に感染させた。

2. I.V.ポリウレタン

上記と同じようにして2 cmの切片を浸漬の10⁸ CFUの黄色ブドウ球菌に感染させた。

阻止部は実施例5に記述した生物検定法にしたがって決定した。寒天内腔（アガールーメン）試験を以下のようにして行なった。すなわち、

培養試験管の中で5 ccのトリプトカーゼ大豆培養液（TSB）を固形化した。コルク栓穿孔器を用いて管内の寒天の中心核を取り除き、内腔を残し、この内腔の中に内腔の開口部と大体同じ外形の被覆カテーテルの4 cm切片を挿入した。カテーテルを挿入する前に内腔の中に1.2 ccの無菌の尿を入れた。カテーテルを挿入した後、50%の太陽菌と50%の表皮ブドウ球菌の混合物 2×10^5 CFUを含む懸濁液からなる細菌物をカテーテルに隣接する内腔の上部開口部の周辺に塗布した。

培養試験管をセ氏37度で静置した。その後、試験を実施した期間全体にわたり、24時間に一回ずつ、カテーテルと内腔から0.2 ccずつ尿を取り、かつ内腔には、50%太陽菌と50%表皮ブドウ球菌の細菌物 2×10^5 CFUとともに静置しておいた無菌の尿0.2 ccを新たに与えた。同時に、0.01 ccの溶液を内腔から取り、血液寒天平

板の上に植え替いで、液体内に微生物が存在するか否かを調べた。

市販の被覆カテーテルと本発明によるカテーテルとを比較したところ、さらに有意な改善が見られた。すなわち、阻止や殺菌度も大きくなる。第5表はこの一連の試験の結果を示したものである。

第 5 表 (1)

尿カテーテルの抗菌効果

カテーテル塗剤中の薬物 寒天内腔試験 (日数)

1. スルファジアジン酸銀	7 (静菌)
2. 硝酸銀	5 (静菌)
3. 硝酸銀+スルファジアジン	7 (静菌)
4. クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
5. スルファジアジン酸銀 +クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
6. 硝酸銀+クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
7. 硝酸銀+スルファジアジン +クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
8. 酸化銀 (バクスター)	

トラベノール) 1 (静菌)

9. 薬物なし (対照) 0

第 5 表 (2)

尿カテーテルの抗菌効果

カテーテル塗剤中の薬物	阻止径 (cm)
1. スルファジアジン酸銀	1.1
2. 硝酸銀	9
3. 硝酸銀+スルファジアジン	1.1
4. クロルヘキシジン	2.0
5. スルファジアジン酸銀 +クロルヘキシジン	2.0
6. 硝酸銀+クロルヘキシジン	2.0
7. 硝酸銀+スルファジアジン +クロルヘキシジン	2.0
8. 酸化銀 (バクスター トラベノール)	2.0
9. 薬物なし (対照)	0

以下 単位

第 5 表 (3)

尿カテーテルの抗菌効果

カテーテル塗剤中の薬物 TSB下での活性

1. スルファジアジン酸銀	2
2. 硝酸銀	1
3. 硝酸銀+スルファジアジン	2
4. クロルヘキシジン	> 10
5. スルファジアジン酸銀 +クロルヘキシジン	> 10
6. 硝酸銀+クロルヘキシジン	> 10
7. 硝酸銀+スルファジアジン +クロルヘキシジン	> 10
8. 酸化銀 (バクスター トラベノール)	0
9. 薬物なし (対照)	0

実施例 3

多層被覆

時には、医用ポリウレタンと生物活性剤、あるいはシリコン (PLAを含む場合とそうでない場

合がある)と生物活性剤を塗膜とする尿カテーテルないし静脈カテーテルの表面特性が十分でないことがある。この問題を解決するため、本発明はさらに第2の(あるいはそれ以上の)被覆を提供する。

医用ポリウレタンの乾燥した塗膜の上から、ヘキサン溶液に溶かした0.5~5%、出来れば、2%のグラウケミカル社MDX4-4195のようなシリコンを噴霧、浸漬その他の方法で塗布することにより、第6表に示すような、調整済み放出特性を阻害せず、生地が平滑で、潤滑性にすぐれた医療機器・器具・用具、特にカテーテルの被覆をつくることが出来る。

以下余白

第6表

T S B 培地における抗菌効果の保持

薬剤塗布カテーテル	抗菌効果日数						
	1	2	3	4	5	6	7
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1+	2+
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1+	2+	4+
6	0	0	0	0	0	0	1+
7	0	0	0	0	0	0	1+
8	0	0	0	0	0	0	1+
9	0	0	0	0	0	0	1+

対照カテーテル

抗菌剤なし 一度度(++)

T H F + エタノールあるいはD M A C + 酢酸エチル溶剤に溶かした3%のペレタン®2363-80AFの医用ポリウレタン塗料で塗装したカテーテルの2cm切片にヘキサンに溶解した2%のMDX4-

4195溶液を塗布して2度目の被覆を形成した。溶剤を完全に除去した後、10⁴ C F U の黄色ブドウ球菌を含むT S B 5 ml中にこの切片を懸濁化し、セ氏37度で静置した。全体で7日間、24時間ごとに、目視による濁度の測定およびコロニー数の計算によって培地における細菌の増殖を測定し、カテーテルの切片を新しい増地に移して実験を繰り返した。

7日間細菌の増殖を抑制することが出来た。のみならず、カテーテルの表面がそれまでよりも平滑になった。この多層塗布過程のプライマーには塗料ビヒクル中に0.2%~2%、できれば1%の濃度でP L A を使用することができ、その結果改良を見た。

実施例4

シリカカテーテルへの抗菌剤とヘパリンないし硫酸デキストランの塗布

ある種の医療機器・器具・用具については抗菌効果を越える生物活性を備えていることが重要になることがある。これにつき、抗菌効果を低下さ

せずにマトリックスに他の生物活性剤を配合することが可能であると判明した。

好ましい一つの実施態様として、ポリウレタン製カテーテルに1%クロロヘキシジン、1%A B S D ならびに0.2%のヘパリンを含む医用ポリウレタン塗料ビヒクルのコーティングを施した。同じようにして硫酸デキストランを同量配合した。

下記の第7表に示すのは、塗料ビヒクルにヘパリンを添加しても被覆医療機器・器具・用具の抗菌活性の妨げにならないことを示すデータである。

第7表

ヘパリン塗布カテーテルの抗菌効果保持

抗菌活性の保持(日数)

	ヘパリン有	ヘパリン無
3 番内腔カテーテル	6	6
単層内腔カテーテル	4	4

以下 余白

試験は前記の場合と同じくT S B培地で実施した。塗料は以下のようにして作った。すなわち、0.2 gのヘパリンを2~3 ccの水に溶かし、これに7 mlのエチルアルコールを加えた。3 gの医用ポリウレタン、すなわち、ベレタン®を7.5 mlのTHFに溶解し、この中にヘパリンの溶液を混入した。また、1.5 mlのエタノールに1 gの酢酸クロルヘキシジンを溶解し、次いでこの中に1 gのA g S Dを懸濁させた。この抗菌剤溶液をポリウレタン溶液と混合し、絶えずかき混ぜながら均質な懸濁液を得た。この後、カテーテルを溶液内に浸漬し、乾燥させてから試験に供した。塗膜形成は以下のような段階を経て行なうことも出来る。すなわち、抗菌剤マトリックスを先ず塗布し、次いで第二層としてヘパリン・マトリックスを塗布することが出来る。

実施例5

2種の市販動脈移植片に本発明による抗菌被覆を施した。そのうちの一つは、直径8 mmの強化発泡ポリテトラフルオロエチレン(P T F E)血管

移植片としてゴルテックス®の商品名で販売されているP T F Eであった。第二のものは、バード社がダクロン®の名前で販売している6 mmストレートウーブン動脈移植片3 gのビブラシルを20 ccのN E Pに溶解することによりこれらの塗料ビヒクルの100 mlパッチ分を調製した。これとは別に1 gのC H Aを5 ccのN E Pに溶かした。所要量、すなわち1 gまたは0.5 gのポリウレタンを50 ccのTHFに、また同量のP L Aを2.5 ccのTHFに溶解した。こうして出来た4種の溶液を混合し、完全に混和して塗料ビヒクルをつくった。

使用したポリウレタンはベレタン2363-80ABである。P T F Eの切片はその独特の構造のために多数の空隙ないし間隙をもっており、移植片の半まで塗料ビヒクルが浸透するためには、塗料ビヒクルの存在下で切片を強くかき混ぜるかあるいは真空処理する必要がある。これに対し、組み合わせて移植片の場合には、塗料ビヒクルの中でかきまわすだけで良好な塗膜が得られる。次いで、これ

らの生成物を2つとも乾燥させる。

ダクロン®移植片の表面に形成した塗膜の付着は良好であった。P T F E移植片の場合には、その表面特性のために表面に塗膜を保持出来なかった。しかしながら、塗料組成物は間隙内に保持され、乾燥後、コーティング1の場合には医用ポリウレタン1重量部、P L Aが1重量部、C H Aが1重量部、ビブラシルを1重量部、それぞれ含有する塗料組成物、コーティング2の場合には、P L Aとポリウレタンをおのおの0.5重量部、C H Aを1重量部、ビブラシルを3重量部含有する塗料組成物を保持することが出来た。

処理を終えた移植片の活性を以下のような2種類の生物検定法によって決定した。すなわち、
生物検定法A: 2 cmの移植片切片を5%のヒツジの血液寒天平板に埋め込み、これに2×10⁴ C F Uの黄色ブドウ球菌を接種した。阻止帯を測定して活性を定めた。抗菌性活性がなくなるまで、毎日、移植片切片を新たに接種した平板に移した。
生物検定法B: 移植片の1 cm切片を5 ccのトリブ

トカーゼ大豆培養液(T S B)に浸漬し、これに10⁴ C F Uの黄色ブドウ球菌を接種した。24時間モ氏37度で静置した後、濁度なしの場合には、静置と見なした。移植片は毎日新しいT S Bに移して接種を行なった。

生物検定A	結 果			
グループ	阻 止 帯 (mm)			
(日数)	1	3	6	9
P T F E (1)	23	19	16	12
P T F E (2)	29	20	16	12
バード (1)	29	15	12	12
バード (1)	29	15	14	11.5
無処理対照物	6			

生物検定法B

処理されたグループはいずれも10日以上にわたって活性を示した。

無処理対照物は1日経過した後、高い増殖性と濁度を示した。

実施例6

発泡ポリテトラフルオロエチレン(P T F E)

製のヘルニアパッチを以下の方法により、ポリ乳酸の生物分解性マトリックス内で、スルファジアジン酸銀とクロルヘキシジンを含む懸濁液抵抗性の物質に浸漬した。

10:9の割合で95%のエタノールとTHFを含有する溶剤混合物の中に0.5%の酢酸クロルヘキシジン、0.5%のスルファジアジン酸銀および1%のポリ乳酸(分子量44,000)を混合して浸漬ビヒクルを調製した。この混合物の中で酢酸クロルヘキシジンとPLAは溶液、スルファジアジン酸銀は懸濁状態である。2×2cmで厚みが約0.5cmの発泡PTFEヘルニアパッチを上記の浸漬ビヒクルの中に5分間浸漬し、絶えずかき混ぜながら均質な懸濁物をつくった。このパッチを懸濁物から取り出し、1分間空気乾燥させた後、24時間をセ氏40度のオーブンに入れた。

上記の実施例5に記述した生物検定法を用いてこのパッチの抗菌効果を評定した。1cm²の切片を数個切り出してTSBに浸漬し、セ氏37度で水浴しんとう培養液の中に入れておいた。TSB

は毎日取り換え、時間間隔をずらして4つの切片を取り出して阻止帯を測った。その結果を次表に示す。

浸漬日数	1日経過後の黄色ブドウ球菌に対する阻止帯(mm)
0	2.4
1	2.2
3	2.0
5	2.0

実施例7

スルファジアジン酸銀とクロルヘキシジンのヘルニアパッチへのin situ 配合法

発泡PTFE製のヘルニアパッチの間隙が小さすぎて十分な分子量のスルファジアジン酸銀(AgSD)が入りきらない。そこでこのパッチをスルファジアジン酸ナトリウム(NaSD)と硝酸銀で処理することによりスルファジアジン酸銀をin situで沈着させた。パッチの間隙にスルファジアジン酸銀と酢酸クロルヘキシジン(CHA)を配合するについては以下の方法を利用した。

1. 2×2cmで厚みが約0.5cmの発泡ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)ヘルニアパッチを、まず、以下のものに浸漬した。すなわち、
(イ) 0.5%のスルファジアジン酸銀と0.5%の酢酸クロルヘキシジンの95%エタノール溶液。2～3分間、取り出してから約1分間乾燥させた。

(ロ) 次に、このパッチを0.25%の硝酸銀溶液に2～3分浸漬し、取り出してから乾燥させた。この後パッチを24時間、セ氏40度のオーブンに入れた。

2. 上記の1と同じように処理した。ただし、最初の溶液に含まれていたのは、0.4%のスルファジアジン酸銀と0.5%の酢酸クロルヘキシジン、1%のPLA(分子量44,000)の95%エタノール:THF(10:90)混合溶液。また、方式1と2の代わりに、最初の浸漬を硝酸銀溶液で行ってから、次いで、スルファジアジン酸銀と酢酸クロルヘキシジンの混合物に浸漬した。

本処理法によって処理したパッチの抗菌効果検定

実施例5の生物検定法により、1cm²の切片を数個切り出してTSBに浸漬し、セ氏37度で水浴しんとう培養液の中に入れておいた。TSBは毎日取り換え、時間間隔をずらして4つの切片を取り出して阻止帯を測った。

塗布方法	阻止帯(日数)		
	1	3	5

方式A

NaSD+CHA			
→AgNO ₃	2.3	2.1	2.0
AgNO ₃			
→NaSD+CHA	2.2	2.1	2.0

方式B

NaSD+CHA+			
PLA→AgNO ₃	2.2	2.0	1.9
AgNO ₃ →NaSD			
+CHA+PLA	2.2	2.0	1.9

実施例8

本発明によって使用する塗料ビヒクルは以下の

ようにして調製した。すなわち、5 ccのN-エチル-2-ピロリドン (NEP) の中に1 gの酢酸クロルヘキシジン (CHA) を加えた。この混合物を $50 \sim 60$ 度に加熱し、CHAが溶解するまでボルテックス攪はん器の中でかき混ぜた。

次いで、NEPの中のこのCHAに10 ccのテトラヒドロフラン (THF) を加え、この混合物を完全にかき混ぜて均質な溶液をつくった。

50 ccのTHFにダウケミカル社のペレタン® 2363-90A 3 gを添加した。この混合物をTHFの沸点付近、すなわち $65 \sim 70$ 度に加熱し、ポリウレタンが溶解するまでボルテックス攪はん器で攪はんした。

35 ccのTHFに1 gのスルファジアジン酸銀 (AgSD) 粉末を懸濁させ、これをボルテックス攪はん器で強くかきまわして均質な懸濁物とした。上のようにして調製したNEPとTHFのCHA溶液に今度はポリウレタン溶液を配合し、かき混ぜて透明な溶液にした。塗料ビヒクル調製の最終段階として、THFのAgSD懸濁物を添

加し、こうして出来た混合物全体をかき混ぜて均質な懸濁物にした。このようにして、結局CHA 1%、AgSD 1%を抗菌剤として含み、さらに3%の医用ポリウレタンを含む塗料ビヒクルを得た。この場合の溶媒は、5%のNEPと95%のTHFを含む溶剤の混合物であった。CHAが塗料ビヒクルの溶剤であるのに対しAgSDは均質な懸濁物であった。

上記のようにして得た塗料ビヒクルをペレタン® 2363-90Aで製作した1/4カテーテルに塗布した。このカテーテルを塗料ビヒクルの中に浸漬する一方、この塗料ビヒクルをつずけてかき混ぜて均質な懸濁物を得た。その後、塗布済みのカテーテルを乾燥させた。このようにしてカテーテルの表面に塗料をしっかりと付着させることが出来た。

実施例9

スルファジアジン酸銀 (AgSD) とクロルヘキシジン (CHA) の相乗効果

下記に記述する実験結果は、銀塩、特にスルファジアジン酸銀、クロルヘキシジンないしその塩

類を医療機器・器具・用具の表面に塗布すると抗菌性活性の期間が長くなることを示している。さらに、試験管内実験によるとクロルヘキシジンはスルファジアジン酸銀と配合すると相乗効果をあらわし、したがって、抗菌スペクトルを拡大する。またAgSDとCHAを組み合わせるとクロルヘキシジン単独使用の場合より早く99.9%の細菌集団を殺すことが出来る。このことは、医用手袋やコンドームにこれを使用する場合に重大なことである。さらに、包帯などの保護物（エビロック® 保護物）にスルファジアジン酸銀とクロルヘキシジンを塗布したもののシェードモナス・エルジーナ（緑膿菌）と黄色ブドウ球菌の混合増殖に対する阻止帯について試験の結果、相乗効果が認められた。

医療機器・器具・用具からの遊離物質中の薬剤含有量と比率を決定する分析方法

銀 (Ag)、スルファジアジン (SD)、および酢酸クロルヘキシジン (CHA) の数値は次の

ようにして決定した。すなわち、

銀とSD

医療器具（カテーテル）に放射性のスルファジアジン酸銀 ($^{110}\text{AgSD}$) を塗布し、当初の放射能を測定した後これらを培養液または生理的食塩水の中に入れた。カテーテルは毎日新しい培養液または生理的食塩水の中に移し、カテーテルの切片に残存する放射能をニュークリア・シカゴ 1165自動ガンマ計測器によって計測した。遊離したSDの量は、熱量計算方式（ブラットン・マールシュアル試験法）を利用し、培養液中のSD含有量を決定することによって測定した。

カテーテルの当初のSDレベルは0.2モルの硝酸でカテーテルからSDを抽出して決定した。

CHA

CHAのレベルは、ヒタチ® 2030ダブルビームUV/VISシステムを使用して分光測光学的 (231nm - 254nm) に定めた。当初のレベルは、加熱したエタノールをもちいてカテーテルからCHAを抽出して測定した。また、培養液中に

遊離したCHAについても分光測光学的に測定した。これらの分光測光学的レベルは阻止帯試験のような生物検定法によって検証した。

試験管内実験

2 mlのトリプトカーゼ大豆培養液(TSB)のシェードモナス・エルジノーサ(純培養)と黄色ブドウ球菌の混合培地(各微生物とも 10^5 CFU)に種々の濃度のスルファジアジン酸銀ないしクロルヘキシジンを単独または組み合わせて加え対照培地といっしょに静置した。これらの培地から0.1 mlの部分標本を取り出し、10分、20分、40分毎に10 mlに希釈した(1から100までの稀釈)。これらの稀釈標本0.2 mlを血管系天平板に継代培養し、24時間静置した後、コロニー計算をした。その結果を第8表に示す。

以下空白

第 8 表
細 菌 阻 止
抗 菌 剤 濃 度 (マイクロモル / 2 ml) コロニー形成単位

		10	20	40分
なし	0	$>10^4$ (S&P)	$>10^4$ (S&P)	$>10^4$ (S&P)
AgSD	1.0	2×10^5 (S&P)	1×10^5 (S&P)	1.2×10^5 (S&P)
CHA	1.0	1×10^5 (S)	0	0
AgSD+CHA	1.0+1.0	0	0	0
AgSD	0.5	$>10^4$ (S&P)	$>10^4$ (S&P)	$>10^4$ (S&P)
CHA	0.5	1×10^5 (S)	3.7×10^4 (S)	2×10^5 (S)
AgSD+CHA	0.5+0.5	0	0	0

S & P = シェードモナス・エルジノーサ(純培養)
と黄色ブドウ球菌
S = 黄色ブドウ球菌

その結果として以下のことが判明した。

1. クロルヘキシジンはすばやく作用し、20分後には微生物を殺す。
2. スルファジアジン酸銀には著実かつ長時間にわたって微生物の増殖を抑制する力がある。(下記の包帯等保護物の例をも参照)。
3. AgSDとCHAを組み合わせると、殺菌時間は早くなり(10分後)また抑制の時間も長くなるので、個々に使用する場合よりもずっと優れている。

すなわち、結果としては、AgSDとCHAを組み合わせた使用の場合に抗菌活性は早く現われ、長時間持続し、相乗効果を示し、このような抗菌剤を単独に使用したどの場合よりも優れた成果をもたらす。

実施例 1.0

また、第9表に示すようにクロルヘキシジンと他の銀塩を組み合わせた場合にも相乗効果が得られる。

第 9 表
試験管内の黄色ブドウ球菌に対する銀の化合物とクロルヘキシジンの相乗効果

培地の菌物濃度 (単位：マイクログラム)	コロニー計算(分)	
	20	60
スルファジアジン酸銀100	9,500	8,000
酸化銀100	7,500	3,000
炭酸銀100	9,200	6,000
酢酸クロルヘキシジン100	6,250	4,000
スルファジアジン酸銀50		
+ 酢酸クロルヘキシジン50	4,800	0
酸化銀50+		
酢酸クロルヘキシジン50	3,700	0
炭酸銀50+		
酢酸クロルヘキシジン50	3,700	0
硝酸銀100	10,500	11,000
非水溶性クロルヘキシジン100	6,000	3,000
硝酸銀50+クロルヘキシジン		
50、非水溶性	100	0
対照物	10,000	15,000

第9表につき、製品を含む3×2の黄色ブドウ球菌T S B培地(10⁴ C F U/μl)を1時間、セ氏37度で静置してから、コロニー計算を行なった。この結果、銀塩とクロルヘキシジン塩との間にさらに大きな相乗作用のあることが判明し、60分経過する頃には完全に微生物の増殖が抑止されたが、これらを単独で使用した場合には部分的な抑止にとどまった。

実施例1.1.

コーティングされた医療用具の調製方法及び抗菌活性の評価

ある医療用具は、コーティング材料として生体医薬ポリウレタンに十分に適合するとは言えない材料で構成されており、適合するマトリックスとして生体医薬シリコンの使用が要請されているが、このポリ乳酸(P L A)のような生物分解性のポリマーを共に用いても用いなくても良い。

方法A

クロルヘキシジン二酢酸をシリコンの酢酸エチル溶液1から10%、好適には5%と均一に混合

するか、または分子量2000のポリ乳酸を0.2から2%、好適には0.5%または1%含有するシリコン溶液と均一に混合する。前記医療用具を、室温下に保存したこの懸濁液に10秒間浸す。用いたシリコンは、シラスチック®メディカルアドヒーズシリコンタイプA (Silastic®Medical Adhesive Silicone Type A)であった。

方法B

クロルヘキシジン二酢酸0.5~10%を酢酸エチル中1%P L A溶液と均一に混合する(P L A分子量2,000, 44,000, 100,000および300,000と当量)。この抗菌性懸濁液を水中で50℃に保ちながら連続的に混合する。この懸濁液中にコーティングを行う医療用具を1分間浸した後、取り出し乾燥する。

上記二方法において、その他の抗菌剤を以下に示すように単独でまたは組み合わせて用いることができる。

ゴム手袋のコーティング

医療用ゴム手袋の指部を洗浄後乾燥し、上記の

方法Aで調製した抗菌性懸濁液を用いて(a)クロルヘキシジン酢酸(C H A)、(b)C H Aとスルファジジン銀(A g S D)、(c)A g S Dで浸漬コーティングを行った。この試験で用いたシリコンはシラスチック®メディカルアドヒーズシリコンタイプA (Silastic®Medical Adhesive Silicone Type A)とM D X-44159(活性ポリジメチルシロキサンと脂肪族溶媒およびイソプロパノール溶媒の混合溶媒から成る活性ポリジメチルシロキサンを溶かすための溶媒の等量から成る液体)の重量当量混合物であった。用いたP L Aは、ポリサイエンシイズ社、ウエアリントン、ペンシルバニア(Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania)から入手した種々の分子量を持つポリ(L-乳酸)であった。P L A-2000は分子量2000である。前記懸濁液は以下の組成である。

1. 10% C H A + 10% シリコン + 0.5% P L A-2000
2. 5% C H A + 5% A g S D + 10% シリコン + 0.5% P L A-2000

3. 10% スルファジジン銀 + 10% シリコン + 0.5% P L A-2000

抗菌力は、培養液2μlにつきそれぞれ10⁴ C F Uを有する緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)と黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)の混合培養液に対して試験した。

コーティングした指部を培養試験管の中に入れ、前記混合菌培養液含有5%アルブミン溶液2μlを加え、37℃でインキュベートした。殺菌率は、10、20および40分後に一定量を取り血液寒天プレート上で継代培養しコロニーを計数した。結果を下記の表Xに示す。

以下 表X

表 X

黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*) と緑膿菌 (*Pseudomonas*) のコロニー形成
(コロニー形成単位-CFU/2 ml培養液)

手袋の抗菌剤	10分		20分		40分	
	黄色ブドウ球菌	緑膿菌	黄色ブドウ球菌	緑膿菌	黄色ブドウ球菌	緑膿菌
CHA	8×10^3	0	2×10^3	0	0	0
CHA+AgSD	4×10^2	0	0	0	0	0
AgSD 5×10^4	1×10^4	1.2×10^4	5×10^3	8×10^3	4×10^3	
無し (対照)			1×10^4	1×10^4	1×10^4	8×10^3

活性物質が有意に保持されていることを示した結果を、以下の表XIに示した。

以下表XI

表 XI
コーティングした尿管カテーテルの抗菌活性の保持

尿管カテーテル上の抗菌剤	コーティング液中の抗菌剤濃度 (%)	保 持 (日)		未殺滅菌 コントロール
		尿 存在下	TSB 存在下	
方法A-CHA	10	5	4	>7
方法A-CHA	5	4	3	5
方法A-AgSD	5	2	2	5
方法A-CHA+AgSD	5+5	3	3	>7
方法A-無し (対照)	0	0	0	0
方法B-CHA	10	6	4	>7
方法B-CHA	5	4	3	5
方法B-AgSD	4	2	2	5
方法B-CHA+AgSD	5+5	3	3	5
方法B-無し (対照)	0	0	0	0

CHA=クロルヘキシジン塩酸
AgSD=スルファジジン銀

これらの結果から、CHA+AgSDの組み合わせを手袋上に使用すると細菌増殖抑制が向上しかつ持続することが示された。

実施例 1.2

尿管カテーテルのコーティングと抗菌活性評価

上記実施例 1.1 の A と B に記載の方法を用いて、種々の量のクロルヘキシジンおよび/またはスルファジジン銀を含む方法 A 記載のシリラスチック®メディカルアドヒーズシリコンタイプ A (Silastic® Medical Adhesive Silicone Type A) および方法 B 記載の PLSA 含有コーティング材料で尿管カテーテルをコーティングした後、表皮ブドウ球菌 (*Staph. ep*) と大腸菌 (*E. coli*) の混合物 10^4 個を接種したトリプチカゼーグイブロス (TSB) 5 ml または尿 5 ml のいずれかに 2.0 cm の切片を浸した。37℃で 24 時間インキュベーション後この培養物を継代培養し細菌濃度を定量的に求めた。この切片を再接種した新鮮培養地に移した。尿管カテーテル切片が抗菌活性を示さなくなるまでこの操作を繰り返した。生物

実施例 1.3クロルヘキシジン酢酸と生物分解性ポリマー含有
コーティングのポリウレタン製経注用カテーテル
膜上における抗菌力

上記実施例 1.1 の方法 B に述べた方法を用いて、生体医薬ポリウレタンのペレサン® (Pellethane®) 2363-804E で製造された経注用カテーテルを、まず最初、95%エタノールと70%酢酸エチルから成る溶媒中に1%クロルヘキシジン酢酸を含有するコーティング材料でコーティングした。第二回目は、95%エタノールを10%、THFを90%含有する溶媒中に1%クロルヘキシジン酢酸とペレサン® (Pellethane®) 2363-804E 3%を含むコーティング材料を用いた。第三回目は、1%クロルヘキシジン酢酸、1種のポリメチルシロキサンである5%シラスチック®タイプAメディカルアドヒーズ (Silastic® Type A Medical Adhesive)、およびアミノ基とポリジメチルシロキサンの共重合体50%と脂肪酸とイソプロパノールの混合溶媒50%から成る1種のシリコンで

あるMDX4-4159 2%から成るコーティング材料を用いた。さらに、各国のそれぞれのコーティング材料には、1%濃度の生物分解性ポリマーが含有されていた。前記ポリマー類はポリサイエンス (Polyscience) から入手した。

実施例 1.2 に記載の操作を用いてコーティングしたカテーテルの切片2.0cmを試験した。得られた結果を以下の表に要約した。

生物分解性 ポリマー類	1日阻止帯 (mm)		
	CHA のみ	ポリラク とCHA	シリコン とCHA
ポリ(乳酸) 分子量100,000	21	21	20
ポリカプロラクトン	20	19	19
ポリヒドロキシ ブチル酸、 分子量30,000	20	21	21

黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus) (10⁴ 個) を接種した血液寒天培地プレート上で阻止帯を調べた。

実施例 1.4膜層コーティング

生体医薬ポリウレタンと生物活性薬剤、またはシリコン (PLA含有またはPLA含まず) と生物活性薬剤でコーティングした尿管カテーテルまたは経注用カテーテルは、期待に充分に沿うような表面特性を持っていないことがわかってきた。この問題を克服するため、本発明はさらにもう一層 (またはそれ以上) のコーティングを行うことを提供する。

実施例 1.1 に記載のMDX4-4159のヘキサソ液のような0.5から5%のシリコン液体、好適には2%のシリコン液体を乾燥後スプレー、浸漬またはその他の方法で生体医薬ポリウレタンにもう一度コーティングすると、表XIIに示したようにコーティングされた医療器具、特にカテーテルの異ざわりをやわらかくし、湿潤性および保持特性を改良できる。

以下余白

表 X II

T S B 培地存在下における抗菌力の検出

薬物コーティング カテーテル試料	菌 胞 増 殖 日 数						
MDX コーティング	1	2	3	4	5	6	7
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1+	2+
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1+	2+	4+
6	0	0	0	0	0	0	1+
7	0	0	0	0	0	0	1+
8	0	0	0	0	0	0	1+
9	0	0	0	0	0	0	1+
MDX コーティングなし	1	2	3	4	5	6	7
1	0	0	0	0	0	1+	
2	0	0	0	0	1+	1+	
3	0	0	0	0	1+	1+	
4	0	0	0	0	1+	1+	
5	0	0	0	0	1+	1+	
6	0	0	0	0	0	1+	

封筒カテーテル

強 (++)

抗菌剤含まず

THF + エタノールまたはDMAc + 酢酸エテルの溶液中の3%ペレサン® (Pelletan®) 2363-80ABを生体医薬ポリウレタンコーティング剤とした薬物被覆カテーテル類 (AgSD + CHA) の2cm切片に対し、MDX 4-4159 2%ヘキサソル溶液を使用し第二回のコーティングを行った。溶媒除去のため完全に乾燥後、黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*) 10⁷ 個含有するTSB 5 ml中にこの切片を入れ37℃でインキュベートした。7日間隔にわたり24時間おきに培地中の細菌増殖を可視濃度とコロニー計数で測定後、このカテーテル切片を新鮮培地に移し実験を繰り返した。

細菌増殖は、7日の間、充分に抑制された。さらに、前記カテーテル類はより滑らかな表面になっていた。この重層コーティング処理では、第一回コーティングにPLAを0.2から2%の範囲で好適には1%でコーティング材料として用いることができ、よい結果が得られる。

実施例15

静注用カテーテル類における抗菌剤とヘパリン

上述の如くTSB培地で試験を行った。コーティングは以下の如く行った。エチルアルコール7 mlを添加した水2-3cc中にヘパリン0.2gを溶解した。生体医薬ポリウレタンのペレサン® (Pelletan®) 2363-80AB 3gをTHF 75 mlに溶解しヘパリン溶液をその中へ混合した。クロルヘキシジン酢酸1gをエタノール15 mlに溶解後、AgSD 1gをその中へ懸濁した。抗菌剤溶液をポリウレタン溶液と混合し、均一な懸濁液を作るため攪拌を続けた。カテーテルをこの溶液に浸し乾燥後試験した。コーティングは同様に段階に分けて実施することができる。すなわち、抗菌剤+マトリックスの第一回コーティングとヘパリン+マトリックスの第二回コーティングである。

実施例16

創傷包帯のコーティング

ジョンソン アンド ジョンソン (Johnson and Johnson) のガーゼ包帯とデルマロックメディカル社 (Derma-lock Medical Corporation) 製造のエピロック® (Epilock®) 包帯に抗菌剤を

たは硫酸デキストランのコーティング

ある医療用具では、抗菌作用以上に生物活性を有するか否かが時に重要となる。この目的のため、前記抗菌性を阻害することなく他の生物活性薬剤をマトリックス中に組み込むことができることがわかった。

好適な実施例として、1%クロルヘキシジルト1%AgSD + 0.2%ヘパリン含有生体医薬ポリウレタンコーティング材料でポリウレタンカテーテル類をコーティングした。ヘパリンはカテーテルに抗凝固作用を与える。同様に、硫酸デキストランを調整入れた。以下の表XIIから、コーティング材料にヘパリンを付加してもコーティングされた用具の抗菌活性が阻害されないことを示すデータが得られた。

表 XII

ヘパリンをコーティングしたカテーテル類における抗菌力の保持

	抗菌活性の保持 (日数)	
	ヘパリン有	ヘパリン無し
三層内腔カテーテル	6	6
単層内腔カテーテル	4	4

コーティングした。これらのコーティングした包帯は、上述の方法(例および例)を用いて調製した。緑膿菌 (*Ps. aeruginosa*) および黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*) 混合培養液に対し、栄養寒天プレート上で阻止帯を調べた。

表 XII-A

包帯中の抗菌剤	3-5400溶液中の抗菌剤 %	阻止帯 (mm)	
		1日	2日
方法 A-CHA	10	27	20
方法 A-AGSD	5	25	18
方法 A-CHA + AGSD	5 + 5	25	20
無し (対照)	0	0	0

以下参照

表 XIV-B
エピロクロム (Epiloch) の包帯の抗菌活性

包帯中抗菌剤	コーティング溶液中 抗菌剤 %	1	2	3	4	5日
方法A-CHA	10	28	28	43	49	25
方法A-AsSD	5	30	35	43	27	28
方法A-CHA+AsSD	5+5	34	45	43	27	34
方法B-CHA	10	27	31	22	24	24
方法B-AsSD	5	31	35	35	0	0
方法B-CHA+AsSD	5+5	38	28	31	30	25
無し (対照)	0	0	0	0	0	0

ないよう微粒子層としてある粘着剤に適用すること。

4. 適用前に粉末抗菌剤を粘着剤と混合すること。

5. 抗菌剤含有生物分解性材料を前記粘着剤に付加し、分解によって徐放性となるようにする。

6. 抗菌剤含有スポットを粘着剤で取り囲むようにすること。

7. 生物分解性または生物分解性でない抗菌剤含有粘着性組成物を提供すること。

実施例 1.7

自動化製造工程によるゴム手袋表面上における抗菌剤コーティング方法

本発明は、手袋のオートメーション製造においてとりわけ有用である。クロルヘキシジンとスルファジアジン銀の組み合わせをコーティングする際に有用な方法が2つある。

方法 1

ゴム手袋の典型的製造方法は、(1)溶融ゴムの中に型を浸すこと、(2)ゴム型を取り出しそれをドラ

これらの結果から、相乗的組み合わせによる改善と本処理の全般的効果が示唆される。前掲包帯は、片面のみに粘着剤を付着したものも出されている（傷口に付着するため）。このような場合、本発明はさらに、抗菌剤適用について7つの方法から成る。

1. 抗菌剤、好適にはスルファジアジン銀およびクロルヘキシジンを総量で1-5%、蒸発はするが粘着剤を溶解せず、代わりに粘着剤をそのままにしておくようなキャリアー、例えばアルコール中に懸濁し、次に前記薬剤含有キャリアーを包帯上にスプレーするかまたはこの包帯を前記薬剤含有キャリアー溶液中に浸漬すること。

2. シリコンまたはポリウレタン（好適には1%）およびキャリアー（好適には酢酸エチル、THFまたはH₂O）含有溶液中に抗菌剤を入れ、包帯上にスプレーするかまたは包帯をその中に浸漬すること。

3. 粉末抗菌剤（好適にはスルファジアジン銀およびクロルヘキシジン）を、粘着性を低下させ

ィヤーに移すこと、(3)ドライヤーから手袋を付けたまま型を取り出し直ぐに打ち粉をまぶした後、冷やすこと、である。シリコンゴム乳剤（1-5体積%）+クロルヘキシジン（1-5%+打ち粉（2-10%））中にスルファジアジン銀のアルコール溶液または水溶液を懸濁したものを、120℃のドライヤーから出た手袋にスプレーする。この温度では、抗菌剤と打ち粉粒子は、手袋の軟かい表面および/または半溶融表面に良く付着する。抗菌活性は、この処理を行っても全く変化することなく、その理由は手袋が冷えるに伴い手袋の温度が低下するからである。コーティング工程においてその他の有機溶媒の存在が製造業者にとって問題である場合に、これは好まれる処理法である。

方法 2

コーンスターチ基剤滅菌打ち粉を粉末状でスルファジアジン銀（1-5重量%）；クロルヘキシジン（1-5重量%）と混合し、120℃のドライヤーから手袋が出てきた時この混合物をスプレーし、冷やし始める。抗菌活性を高めた打ち粉は

手袋に保持される。

実施例 18

高分子性コーティング剤としてシリコン混合物を用い、低染抵抗性でかつスルファジアジン銀とクロルヘキシジンを含む器具の調製

潤滑性でカテーテルに良く付着しかつ徐放性薬物放出のコーティングを得るためには、1種のポリジメチルシロキサンであるシラスチック®メディカルアドヒーズタイプA (Silastic® Medical Adhesive Type A)、およびアミノ基とポリジメチルシロキサン共重合体と脂肪酸とイソプロパノールの混合溶媒の当量から成る液体シリコンのMDX-4-4159の混合物を高分子性コーティング材として用いた。シラスチック®メディカルアドヒーズシリコンタイプA (Silastic® Medical Adhesive Silicone Type A) だけでは満足いく表面が形成されないが、一方、MDX-4-4159のみでは表面に粘着性のフィルムが形成されない。しかし、これら二つのシリコンを1:1の割合で混合したものを使用すると、希望の生物適合性特

性を持った薄膜を形成するコーティング材ができる。前記シラスチック® (Silastic) は結合材として機能し、一方、前記MDX-4-4159は表面に潤滑性を付与する。さらに、このMDX-4-4159は、抗菌剤の放出を長期化させる。

コーティング材は、シラスチック®メディカルアドヒーズタイプA (Silastic® Medical Adhesive Type A)、を2.5 ml MDX-4-4159添加THF 5.5 ml中に分散し調製した。AgSD 4gをエタノール30 mlに懸濁し、CHA 2gをエタノール10 ml中に溶解した。このAgSD懸濁液を前記シリコン分散剤と混合し、この調製物を攪拌しながら最後に前記CHA溶液を滴下した。上記処方において、5% NRPまたは5% DMACのいずれかをエタノールの代わりに用いることができる。

上述の如く調製したコーティング剤を用いて、シリコン、ポリウレタンおよびゴム基質で製造したカテーテルにコーティングした。前記コーティングは、実施例2に記載のように、浸漬と乾燥に

よって行った。以下の表XVに結果を示した。

表 X V

シリコンアトリックスでコーティングしたポリウレタン静注用カテーテルおよびラテックス尿管カテーテルまたはシリコン尿管カテーテルの抗菌力

カテーテルタイプ	カテーテル中薬剤	活性の目数
ポリウレタン静注用	CHA	2
ポリウレタン静注用	AgSD + CHA	4
ゴム尿管用	AgSD	2
ゴム尿管用	AgSD + CHA	4
シリコン尿管用	AgSD	3
シリコン尿管用	AgSD + CHA	4

* バイオアッセイAで測定。尿管カテーテルのアッセイに用いた接種菌は、表皮ブドウ球菌 (Staph. ep.) と 大腸菌 (E. coli) の1:1混合物の 10^4 CFUである。黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) 10^4 CFUを静注用カテーテルの検査に用いた。

実施例 19

2 mlトリプシノーゼダイズブロス (TSB) 中に 10^4 コロニー形成単位 (CFU) を含有する黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) 培養液に対し、種々の割合でスルファジアジン銀とクロルヘキシジン酢酸を添加した後、この培養液を対照培養液とともに37℃でインキュベートした。一定分量0.1 mlをこれらの培養液中から1時間後に取り出し、10 mlに希釈、1:100の希釈とした。この希釈試料0.2 mlを血液寒天プレート上で継代培養し、インキュベーション24時間後にコロニー計数を行った。以下の表XVIにこれらの結果を示した。

以下余白

表 XVI

黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) に対するスルファジアジン銀 (A.S.D.) とクロルヘキシジン (C.H.A.) の異なる割合の混合による阻害作用

濃度 $\mu\text{g}/2\text{ ml}$ A.S.D. + C.H.A.		1時間後の細菌阻止 コロニー形成単位
0	100 μg	650
25 μg	75 μg	100
50 μg	50 μg	150
75 μg	25 μg	180
87.5 μg	12.5 μg	150
100 μg	0	3,100
0	0	4,100

実施例 2.0.

ゴム手袋のコーティング

ゴム手袋の指部を洗浄乾燥した。細粒ミストスプレーのコーティング溶液でこれらにスプレーし、手袋表面に均一な溶液のコーティングを行い手袋表面を完全に固らせ滴りおちることのないよう充分にスプレーした。1%シラスチック®メディカルアドヒーズタイプA (Silastic® Medical

Adhesive Type A) とシリコンMDX-4-4159 1%を酢酸エチルに溶解後、この中にそれぞれクロルヘキシジン酢酸とスルファジアジン銀を溶解し分散させ、前記コーティング溶液を調製した。このコーティングを24時間風乾し、以下の試験を用いて、この手袋を検査した。

処理済手袋指部を培養試験管の上端に広げ、スプレーコーティング処理した面をカップ型の内側に向けた。黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) を 10^6 コロニー形成単位含有するTSB & 0 mlをそれぞれの指内に入れた後、37℃の水浴シェーカー中に全てを入れた。15分、1時間、2時間および4時間において試料を取り出し1-10に希釈後この溶液を2.0 ml、血液寒天に入れた。試験の結果を以下の表XVIIに要約した。

以下空白

本処理法によりコーティングされた手袋は動きが自由でかつ高品質のゴム手袋に要求されるその他全てを満足していた。

実施例 2.1

ゴム手袋の指部を洗浄乾燥後、細粒ミストのコーティング溶液でスプレーし手袋表面を完全に固らせるが滴り落ちる程ではなく均一にコーティングする。1%シラスチック®メディカルアドヒーズタイプA (Silastic® Medical Adhesive Type A) と前記シリコンMDX-4-4159 1%を酢酸エチルに溶解し、次にその中にそれぞれ前記クロルヘキシジンとスルファジアジン銀を溶解または分散させることによって前記コーティング溶液を調製した。このコーティングを24時間風乾しこの手袋について下記の試験を行った。

処理済手袋指部を培養試験管の上端に広げ、スプレーコーティング処理した面をカップ型の内側に向けた。カンジタ菌 (Candida albicans) を 10^6 コロニー形成単位含有するTSB & 0 mlをそれぞれの指内に入れた後、37℃の水浴シェ

表 XVII

薬物をコーティングした手袋の黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) に対する抗菌力

コーティング溶液中薬物	1.5分	1時間	2時間	4時間
無し (対照)	12,000	15,000	20,000	50,000
クロルヘキシジン (1%)	100	0	0	0
スルファジアジン銀 (2%)	3,300	200	0	0
スルファジアジン銀 (1%)	0	0	0	0
+ クロルヘキシジン (1%)	0	0	0	0

ーカー中に全てを入れた。15分、1時間、2時間および4時間後に試料を取り、1-10に希釈後この溶液を2.0 ml、血凝寒天に入れた。検査の結果を以下の表XVIIに要約した。

以下余白

表 X VII

薬物をコーティングした手袋のカンジダ菌
(*Candida albicans*) に対する抗能力

コーティング溶液と薬物	培養地中コロニー計数			
	15分	1時間	2時間	4時間
無し (対照)	1,400	2,000	4,000	6,000
クロルヘキシジン (1%)	75	0	0	0
スルファジアジン (2%)	1,650	1,500	1,500	2,200
スルファジアジン (1%)				
+ クロルヘキシジン (1%)	0	0	0	0

実施例20のように、本処理方法によりコーティングされた手袋は動きが自由でかつ高品質の手袋に要求されるその他全てを満足していた。

実施例22

ゴム手袋の指部を洗浄し乾燥した。細噴ミストスプレーのコーティング溶液で1から3回以下スプレーし、手袋表面を完全に湿らせるが滴り落ちる程ではなく均一にコーティングした後、24時間手袋を乾燥した。4回目に手袋に前記粉末を吹き付け、均一のコーティングを形成した。

コーティング組成物は、以下の成分を含有するように調製した。

- 1% MDX-4-4159 + 1% シラスチック® メディカルアドヒージブタイプA (Silastic® Medical Adhesive type A) + 1% CHA + 1% AgSD + 2% スターチ基剤打ち粉 (酢酸エチル中)
- 1% CHA + 1% AgSD + 2% 打ち粉 (エタノール中)
- 1% クロルヘキシジングルコン酸 (CHG)

+ 1% AgSD + 2% 打ち粉 (エタノール中)

4. CHA + AgSD + 打ち粉の等重量比混合物

上述の実施例16に述べた処理法に従いコーティングした手袋を検査した。結果を表XVIIIに示した。

表 X VIII

薬物をコーティングした手袋の
黄色ブドウ球菌に対する抗能力

コーティング溶液	培養地中コロニー計数	
	15分	1時間
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
無し (対照)	12,000	15,000

手術用手袋および検査用手袋を含めその他の医療用手袋で、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレンおよびポリビニルアセテートのような他の材料で製造された手袋も、本発明の工程に従

いコーティングできる。

さらに、乾燥粉末工程およびエタノールのような溶媒を用いるいわゆる湿式粉末工程の双方において、粉末抗菌剤と打ち粉を別々に適用できしかもその順序はどのようなものであってもよい。

実施例 2.3

本実施例は、水溶性シリコン乳剤含有コーティング組成物による医療用手袋のコーティングを例示するものである。

スクアーチ基剤の打ち粉 1.5 g を脱イオン水 50 ml に懸濁する。次に、微粒子としたスルファジジン銀 2 g を懸濁した脱イオン水 44.5 ml と前記懸濁液を混合する。この混合物に対し、3.5 % ジメチルシロキサン含有シリコン乳剤 L. E. 4.6 (ドウコーニング社 (Dow Corning Company) 販売) 0.5 cc を添加する。最後に、2.0 % クロルヘキシジノグルコン酸水溶液 5 cc を添加しこの混合物を撹拌し均一の懸濁液とする。

洗浄済のゴム手袋指部をこの混合液に入れ 1 分間風乾すると、抗菌性で感染に抵抗性のコーティ

ングができる。

実施例 2.4

ゴム製尿管カテーテル類に、一連の抗菌剤を含むコーティングを行った。5 % N E P と 9.5 % T H F から成る溶媒中に 5 % ダウペレサン® (Dow Pellethane®) 0.0 A B 含有コーティング溶液を調製した。カテーテル類を前記溶液に浸し均一にコーティングした後、溶媒除去のため 24 時間乾燥した。単独で使用する時には、前記 A g 塩は 5 % 濃度で用いた。薬剤を組み合わせる時には、C H A と同様濃度濃度は 2 % であった。銀塩は全て、モーターと乳槽で撹拌するかまたは微粒子等級の物質を購入することによって、非常に細かく破砕した。各カテーテル切片 1 cm を 3 個、濃度 ブドウ球菌 (Staph. epi.) と 大腸菌 (E. coli) の 1 : 1 混合物を 10^4 C F U 接種した血凝寒天プレートに中央に入れ、プレート 1 枚につき 1 切片とした後、37℃で 24 時間インキュベーションし阻止帯を測定した。以下の表 X X に結果を示す。

表 X X

薬物をコーティングした尿管カテーテルの表皮ブドウ球菌 (Staph. epi.) と大腸菌 (E. coli) に対する抗菌力

カテーテル上の薬剤	日数	阻止帯 (mm)					日数
		1	2	3	4	5	
クロルヘキシジン (CHA)	18	23	15	16	15	14	
酢酸銀	12	13	12	12	12	11	
酢酸銀 + CHA	20	21	14	14	12	12	
安息香酸銀	13	12	10	11	11	12	
安息香酸銀 + CHA	18	20	12	13	13	14	
カルボン酸銀	13	12	12	12	12	13	
カルボン酸銀 + CHA	20	23	19	12	13	13	
ヨウ素酸銀	10	0	0	0	0	0	
ヨウ素酸銀 + CHA	18	20	15	14	14	15	
ラウリン酸銀 + CHA	22	24	19	18	18	17	
プロテイン銀	10	0	0	0	0	0	
プロテイン銀 + CHA	26	26	15	16	16	17	
バルミチン酸銀 + CHA	26	26	23	18	18	18	
塩化銀	11	6	6	10	10	10	
塩化銀 + CHA	20	15	14	15	15	15	
酸化銀	14	12	11	12	12	12	
酸化銀 + CHA	22	25	15	14	15	15	
スルファジジン銀	8	8	7	10	10	10	
スルファジジン銀 + CHA	20	15	15	15	16	16	
タンニン酸銀 + CHA	20	-	-	-	-	-	

※コーティング不良のため 1 日後に実験を中止した。

実施例 2.5

ペレサン® (Pellethane®) 2363-90A で製造された静注用カテーテルに、一連の抗菌剤を含むコーティングを行った。6 % ダウペレサン® (Dow Pellethane®) 2363-80AB、および 5 % N-エチル-2-ピロリドン (N E P) と 9.5 % テトラヒドロフラン (T H F) から成る溶媒中薬物を含むコーティング溶液を調製した。単独で用いる場合、A g 塩は 5 % の濃度で用いた。C H A と組み合わせる時、それぞれを 2 % 濃度で用いた。カテーテルを前記溶液に浸し、用鼻上に均一のコーティングを作製後、溶媒除去のため 24 時間乾燥させた。

各カテーテルの切片 1 cm を 3 個、黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) 10^4 C F U を接種した血液寒天プレートに中央に入れ、プレート一枚につき 1 切片とした後、24 時間後 37℃で阻止帯を測定した。3 回測定の平均として表わした結果を以下の表 X X に示した。

表 X X I

薬物をコーティングした静注用カテーテルの黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*) に対する抗菌力

カテーテル上の薬物	阻止帯 (mm)				
	1	2	3	4	5
クロルヘキシジン (CHA)	15	12	12	9	9
酢酸銀	10	8	10	9	9
酢酸銀 + CHA	18	11	11	14	11
安息香酸銀	12	8	11	10	12
安息香酸銀 + CHA	18	11	25	13	13
カルボン酸銀	11	7	10	10	10
カルボン酸銀 + CHA	17	12	17	13	13
ヨウ素酸銀	7	0	0	0	0
ヨウ素酸銀 + CHA	18	12	17	12	8
ラウリン酸銀 + CHA	25	13	21	15	12
プロテイン銀	10	0	0	0	0
プロテイン銀 + CHA	19	11	12	12	9
塩化銀	9	5	6	3	3
塩化銀 + CHA	18	11	17	13	13
酸化銀	11	7	10	9	9
酸化銀 + CHA	20	10	13	12	14
スルファジアジン銀	13	5	8	9	7
スルファジアジン銀 + CHA	16	11	15	14	13
クニミン酸銀 + CHA	19	-	-	-	-

に入れ、プレート一枚につき切片1個とした後、24時間後37℃で阻止帯を測定した、3回測定の結果として表わした結果を以下の表 X X II に示した。

以下余白

*コーティング不良のため1日後に実験を中止した。

実施例 2.5

ペレサン® (Pelletsane®) 2363-904で製造された静注用カテーテルに一連の抗菌剤を含むコーティングを行った。5%グリペレサン® (Dow Pelletsane®) 2363-80AE、および5%N-エチル-2-ピロリドン (NEP) と3.5%テトラヒドロフラン (THF) から成る溶媒中薬物を含有するコーティング溶液を調製した。単独使用の場合、Ag塩は5%の濃度で用いた。CHAと組み合わせる時には、それぞれ2%濃度で用いた。カテーテルを前記溶液に浸し用具上に均一のコーティングを作製後、溶媒除去のため24時間乾燥させた。

各カテーテル切片1cmをTSBに浸漬し水浴シェーカー中で37℃でインキュベートした。0、3、6、9、12日の間隔で、各群から切片3個を取り出し、黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*) 10^4 CFUを接種した血液寒天プレート中央

表 X X II

トリプシン-カゼイヌブロス存在下における薬物コーティング静注用カテーテルの黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*) に対する抗菌力

カテーテル上の薬物	阻止帯 (mm)			
	3	6	9	12
クロルヘキシジン (CHA)	14	12	12	11
酢酸銀	9	9	9	9
酢酸銀 + CHA	15	11	12	10
安息香酸銀	10	10	10	10
安息香酸銀 + CHA	13	10	12	12
カルボン酸銀	10	10	12	10
カルボン酸銀 + CHA	14	13	13	12
ヨウ素酸銀	2	0	0	0
ヨウ素酸銀 + CHA	15	15	10	10
ラウリン酸銀 + CHA	26	15	15	15
プロテイン銀	8	0	0	0
プロテイン銀 + CHA	15	12	15	15
パルミチン酸銀 + CHA	26	15	15	17
塩化銀	5	6	6	6
塩化銀 + CHA	20	13	13	14
酸化銀	9	9	9	9
酸化銀 + CHA	13	13	12	12
スルファジアジン銀	9	9	9	9
スルファジアジン銀 + CHA	19	14	12	12
酸化第一銅	4	0	0	0
酸化第一銅 + CHA	17	13	12	12

実施例2.7.

ペレサン® (Pellethane®) 2363-90Aで製造された静注用カテーテルに一邊の抗菌剤を含むコーティングを行った。3%ドウペレサン® (Dow Pellethane®) 2363-80aB、および5%N-エチル-2-ピロリドン (NED) と3.5%テトラヒドロフラン (THF) から成る溶媒中薬物を含有するコーティング溶液を調製した。AgSDは微粒子とし、カルボン酸銀はモーターと乳棒で完全に粉砕し超微細粒子径とした。前記カテーテルをこの溶液に浸し用具上に均一のコーティングを行った後、溶媒除去のため乾燥させた。

実施例2.6に記載の操作方法に従い、各カテーテルの切片1cmを処理し試験した。活性保持最大時間として表わした結果を、下記の表XXXIIIに示した。

以下参照

一定の活性率を維持・制御しながら医療機器・器具・用具に抗菌活性を賦与するような感染抵抗性の医療機器・器具・用具を用意するための改良された方法を提供することができる。

また、すぐれた抗菌特性を有する感染抵抗性の医療機器・器具・用具を提供することができる。

加えて医療機器・器具・用具に抗菌性の被覆を施す場合に有用な抗菌性組成物を提供することができる。

代理人弁理士 三 澤 正 義

表XXXIII

異なる薬物でコーティングしたカテーテル類（静注用ポリウレタン）のTSB培地（黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*)）中における抗菌力保持
コーティング溶液中薬物 活性保持日数

無し	0
AgSD (5%)	1
CHA (1%)	3
AgSD + CHA (1% + 1%)	5
カルボン酸銀 + CHA (1% + 1%)	5

上述の実施例は、本発明の主旨の適用を例示したものである。本発明の意図および範囲から逸脱することなく数多くの変更、工程、または組成物が当業者によって生みだされるであろう。

〔発明の効果〕

本発明は、以上説明したように構成されているので、以下に記載されるような効果を奏する。

第1頁の続き

⑥Int. Cl. ⁷	識別記号	庁内整理番号
A 61 L 17/00		6971-4C
27/00	C	6971-4C
29/00	B	6971-4C
31/00	B	6971-4C
// A 61 F 6/04		
6/06		
C 08 L 75/04	N F Z	7602-4J
C 09 D 175/04	P H W	7602-4J
		7603-4C A 61 F 5/46

優先権主張 ⑥1988年2月11日⑥米国(US)⑥154,920

⑦発明者 シヤンタ エム. モダ アメリカ合衆国 07661 ニュージャージー州 リバーエ
ツジ ハウランド アベエニュー 184

⑧発明者 レスター エー. サン アメリカ合衆国 10960 ニューヨーク州 ニヤツク ロ
ーレンス ストリート 7

手続補正書

平成元年5月10日

5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正の対象

明細書全文

7. 補正の内容

全文訂正明細書の通り

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成元年特許願第33513号

2. 発明の名称

感染抵抗性組成物、医療機器及び
表面並びに感染抵抗性組成物、
医療機器及び表面の調整、使用方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国 10032

ニューヨーク州 ニューヨーク

ウェスト 168番 ストリート 630

名称 ザ トラストィーズ オブ コロンビア

ユニバーシティー イン ザ シティー

オブ ニューヨーク

代表者 ジャック エム. グラノビッツ

図路 アメリカ合衆国

4. 代理人

住所 東京都新宿区西新宿7-10-14 大城ビル

氏名 井理士(8141)三 藤 正 義



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第2区分
 【発行日】平成5年(1993)8月10日

【公開番号】特開平2-17071
 【公開日】平成2年(1990)1月22日
 【年道号数】公開特許公報2-171
 【出願番号】特願平1-33513
 【国際特許分類第5版】

A61L 15/44
 17/00 7038-4C
 27/00 C 7038-4C
 29/00 B 7038-4C
 31/00 B 7038-4C
 // A61F 6/04
 6/06

C08L 75/04 NFZ 7602-4J
 C09D 175/04 FHW 7602-4J

【F I】

A61L 15/03 7108-4C
 A61F 5/43 7807-4C
 5/46 7807-4C

特 許 補 正 書

平成4年7月13日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第33613号

2. 発明の名称

感染抵抗性組成物、医療機器、カテーテル
 及びその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国 10032
 ニューヨーク州 ニューヨーク
 ウェスト 168番 ストリート 630
 名 称 ザ トラスティーズ オブ コロンビア
 ユニバーシティー イン ザ シティー
 オブ ニューヨーク

代表者 ジャック エム. グラノビッツ

国 籍 アメリカ合衆国

4. 代理人

住 所 東京都新宿区西新宿7-10-14大城ビル
 氏 名 弁 理 士 (8141) 三 澤 正 義

5. 補正命令の日付 日 発

6. 補正の対象

平成1年5月10日付提出の全文訂正明細書の
 発明の名称及び特許請求の範囲の欄

7. 補正の内容

- (1) 発明の名称を「感染抵抗性組成物、医療機器、
 カテーテル及びその製造方法」と訂正する。
- (2) 特許請求の範囲を別紙の通り訂正する。

以 上

別紙

特許請求の範囲

1. 医用ポリウレタンと、医用シリコンと生体で分解可能なポリマーとこれらの混合物とから成る群から選択されるマトリックス形成用重合材料を最低1種類の溶媒に分散することによって塗膜ビヒクルを製造し、最低1種類の抗菌剤をその塗膜ビヒクルに挿入して被覆組成物を形成し、表面に被覆組成物を塗布し、塗膜を乾かす諸段階から成る感染抵抗性組成物の製法。

2. 抗菌剤が銀又は銀塩とピグアニドの混合物である請求項1に記載の方法。

3. 塗膜ビヒクルにポリ乳酸を含む請求項1に記載の方法。

4. 塗膜ビヒクルに医用ポリウレタンを含み、さらに医用ポリウレタンの被覆に医用シリコンを塗布する工程を含む請求項1に記載の方法。

5. 組成物は伸張性PTFEで内部に間隙を有するものでつくられたものであり、塗膜ビヒクルは医用ポリウレタンと生体内で分解可能なポリマー

によって成り、また抗菌剤はピグアニド、ピブラシル、又は両者の組合せたものから選択し、滅菌によって被覆成分を前記間隙内に引込む請求項1に記載の方法。

6. 組成物が内部に間隙を有する伸張性PTFE血管移植片であり、間隙の大部分が1重量部分の医用ポリウレタン、1重量部分のポリ乳酸、1重量部分のクロルヘキシジンアセテート及び3重量部分のピブラシルから成る塗膜を含む請求項1に記載の方法。

7. クロルヘキシジンとその塩から成る群から選択される物質と、スルファジアジン類、酢酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ウラリ酸類、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀から成る群から選択される銀塩との混合物をつくり、混合物を医療機器の表面に塗布することから成る感染抵抗性医療機器の製法。

8. 混合物がクロルヘキシジン又はその塩と銀塩とを1:9乃至9:1の重量比で含有する請求項7に記載の方法。

9. 医療機器が伸張性PTFE材料からなり、アルコール-THF(10:90)中にスルファジアジンナトリウム、クロルヘキシジンアセテート及び、生体内分解可能なポリマーを懸濁させた液に医療機器を浸す段階と、それに続いて医療機器をアルコール性硝酸銀溶液に浸す第二の段階とからなる請求項7に記載の方法。

10. 医療機器が手袋である請求項7に記載の方法。

11. 混合物がさらに潤滑パウダーを含む請求項10に記載の方法。

12. 混合物がさらに医用シリコンを含む請求項10に記載の方法。

13. 最低1種類の溶媒中の医用ポリウレタンと抗菌剤とを含む塗膜からなる感染抵抗性組成物。

14. 最低1種類の溶媒中の医用ポリウレタンと抗菌剤とを含む塗膜ビヒクルを塗布した感染抵抗性カテーテル。